Aus der Abteilung Pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Hämodynamische und kardiale Befunde bei adriamycin-behandelten Kindern unter fahrradergometrischer Belastung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
PHILIPP HUBER
aus Undingen

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0018

Aus der Abteilung Pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Hämodynamische und kardiale Befunde bei adriamycin-behandelten Kindern unter fahrradergometrischer Belastung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
PHILIPP HUBER
aus Undingen

1985

Dekan:	Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Apitz
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Niethammer

---

gedruckt bei H.- J. Köhler ' Reprografischer Betrieb ' Tübingen

GLIEDERUNG

1. Einleitung und Problemstellung 1

2. Patientengut 5
2.1. Altersverteilung und Auswahlkriterien 5
2.2. Zytostatikatherapie 7
2.3. Mediastinalbestrahlung 14

3. Methode 15
3.1. Versuchsaufbau und verwendete Geräte 15
3.2. Versuchsdurchführung 19
3.3. Auswertung und Statistik 21

4. Ergebnisse 24
4.1. Systolische Zeitintervalle 24
4.2. Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen 4o
4.3. Blutdruckverhalten 48
4.4. Relative QT-Zeit 52
4.5. Verhalten der Risikogruppe 57

5. Diskussion 6o

6. Zusammenfassung 72

7. Literaturverzeichnis 74

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADR	Adriamycin
ACTO-D	Actinomycin D
CP	Cyclophosphamid
EKG	Elektrokardiogramm
Gy	Gray
HF	Herzfrequenz
LVET	left ventricular ejection time
m	männliche Versuchspersonen
MTX	Methotrexat
N	gesunde Vergleichspersonen
PEP	pre ejection period
RR	Blutdruck
STI	systolische Zeitintervalle
w	weibliche Versuchspersonen

1. Einleitung und Problemstellung

Adriamycin ist wie Daunomycin ein antineoplastisch wirksames Antibiotikum der Anthracyclinreihe. Das Medikament zeigt eine hohe therapeutische Wirksamkeit (O'BRYAN). Es wird deshalb in der aggressiven Behandlungsphase einer Polychemotherapie verwendet.

Der Anwendungsbereich in der Kinderheilkunde ist breit. Behandelt werden akute lymphatische und akute myeloische Leukämien sowie verschiedene solide Tumoren (ROSEN 1974, TAN 1973, WANG 1971).

In der klinischen Anwendung wurde frühzeitig das Auftreten einer kongestiven Kardiomyopathie mit der Behandlung mit Adriamycin in Verbindung gebracht. LEFRAK erstellte 1973 die erste klinisch-pathologische Studie über die Kardiotoxizität von Adriamycin. Bei den folgenden Untersuchungen stellte sich heraus, daß sich die toxischen Schäden durch Adriamycin in zwei Gruppen einteilen ließen:

- Bei der Frühmanifestation der Schäden, diese waren reversibel und dosisunabhängig, zeigten sich unspezifische elektrokardiographische Veränderungen wie Sinustachykardie, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen, QRS-Niedervoltage, Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle sowie eine Drehung der elektrischen Herzachse (WANG 1971, LEFRAK 1973, TAN 1973, CORTES 1975).

Aus dem Auftreten dieser Frühveränderungen konnte eine spätere irreversible Schädigung des Herzmuskels nicht vorhergesagt werden.
Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Frühveränderungen im EKG war mit 11% bei Kindern und Erwachsenen etwa gleich groß (BÜHNER).

- Bei der Spätmanifestation der Schäden war der Herzmuskel irreversibel geschädigt. Die elektrischen Erscheinungen traten hinter die hämodynamischen zurück. Durch die mechanische Insuffizienz des Herzmuskels ergab sich ein systolischer Pumpfehler mit dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz. Die Symptome waren Belastungsdyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Zyanose und Tachykardie (BÜHNER 1979, CORTES 1975).

Das Auftreten einer klinisch manifesten Herzmuskelschädigung durch Adriamycin stand in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Dosis (LEFRAK 1973, MINOW 1975, MASON 1978).
Bei der histologischen Untersuchung von Herzmuskelgewebe verstorbener Patienten fand sich ein interstitielles Ödem, die Auflösung von Einzelzellen und von Zellkernen sowie eine Myokardfibrose (LEFRAK 1973, CORTES 1975).
Biopsieuntersuchungen, wie sie von BILLINGHAM und FRIEDMAN 1978 unternommen wurden, zeigten das gleiche morphologische Bild. Das Ausmaß der Veränderungen am Herzmuskel korrelierte gut mit der verabreichten Adriamycinmenge.
Die subklinische Schädigung, die schon bei einer Adriamycinmenge von weniger als 150 mg/m^2 Körperoberfläche nachzuweisen war (BÜHNER 1979, BILLINGHAM 1976 zit. nach HERRMANN 1977), konnte nur mit einer Herzmuskelbiopsie frühzeitig erfaßt werden. Aufwand und Risiko standen aber beim routinemäßigen invasiven Vorgehen in keinem Verhältnis zum diagnostischen Gewinn.

Die nichtinvasiven Methoden, wie

- Elektrokardiogramm (MINOW 1978, GILLADOGA 1975)
- Echo-Kardiographie (GILLADOGA 1976, STEIN 1978)
- Systolische Zeitintervalle (RINEHART 1976, ULMER 1979)
- Radionuklidaustreibungszeit (KENNEDY 1978, SINGER 1978)

konnten als Einzeluntersuchungen eine Herzmuskelschädigung nicht sicher vorhersagen. Eindeutig pathologische Werte ergaben sich oft erst, als die Schädigung auch klinisch manifest wurde. Die Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden konnte die Aussagefähigkeit etwas erhöhen.

Die bisherigen hämodynamischen Untersuchungen an Adriamycin-behandelten Kindern, wie die Bestimmung der systolischen Zeitintervalle und echokardiographische Untersuchungen, erfolgten unter Ruhebedingungen. Durch eine steigende körperliche Belastung der Patienten sollte der Versuch unternommen werden, hämodynamische Veränderungen, die unter Ruhebedingungen nicht nachweisbar waren, aufzudecken,

Mit der 1966 von KUBICEK beschriebenen Impedanzplethysmographie konnte, in Verbindung mit dem synchron abgeleiteten Elektrokardiogramm, eine Bestimmung der systolischen Zeitintervalle unter körperlicher Belastung durchgeführt werden.

- Eine Aufgabe der Arbeit sollte die Bestimmung der systolischen Zeitintervalle bei Adriamycin-behandelten Kindern unter Ergometerbelastung sein.
  Dabei wurden die Veränderungen der Zeitintervalle in Abhängigkeit von der erhaltenen Dosis in Ruhe und bei verschiedenen Belastungsstufen untersucht.
  Als Vergleichsmöglichkeit der systolischen Zeitintervalle unter Ruhebedingungen bei gesunden und behandelten Kindern dienten die Normalwerte von CANTOR.
- Zudem wurden die Herzfrequenz und der Herzrhythmus sowie das Blutdruckverhalten in der gleichen Weise betrachtet.

Seit 1975 wurde über mehrere Patienten berichtet, bei denen bereits unterhalb der empfohlenen Höchstdosis von 55o mg/m^2 Körperoberfläche Adriamycin eine Kardiomyopathie aufgetreten war (GERBER 1975, PROUT 1977). Diese Patienten waren zuvor im Rahmen ihrer Behandlung einer Mediastinalbestrahlung unterzogen worden. Dabei wurde am Herzen eine Herddosis von 14 - 5o Gy erreicht.

Der Zusammenhang zwischen der toxischen Wirkung von Adriamycin und einer Mediastinalbestrahlung auf die Herzmuskulatur wurde 1979 von PRAGA untersucht. Seine Befunde schienen die Vermutung nahezulegen, daß sich eine Mediastinalbestrahlung und die zytostatische Therapie mit Adriamycin in ihrer herzmuskelschädigenden Wirkung gegenseitig unterstützen.

- Deshalb wurden die Patienten, die in ihrer Therapie eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung erhielten, den Patienten gegenübergestellt, die lediglich zytostatisch behandelt wurden.

Bei der Suche nach den pathophysiologischen Mechanismen der Kardiotoxizität von Adriamycin waren ANGHILERI 1977 und BÜHNER 198o Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel von Herzmuskelzellen aufgefallen. Der Kalziumstoffwechsel war hierbei besonders betroffen. Die angeführten Untersuchungen hatten Modellcharakter.

- Es sollte trotzdem der Versuch unternommen werden, Elektrolytveränderungen an Hand des aufgezeichneten Elektrokardiogramms zu ermitteln.
  Dabei wurde das Augenmerk besonders auf QT-Zeitveränderungen gerichtet. Die relative QT-Zeit wurde in Abhängigkeit von der Dosis und vom Zeitpunkt der letzten Adriamycingabe untersucht und mit den Normalwerten nach LEPESCHKIN verglichen.

2. Patientengut

2.1. Altersverteilung und Auswahlkriterien

Untersucht wurden 36 Kinder im Alter von 6 6/12 bis zu 17 2/12 Jahren (Mittelwert 11.9 Jahre, Median 12.7 Jahre), die von der Poliklinik der Haematologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen betreut wurden oder die stationär zur Durchführung eines Behandlungsabschnittes im Rahmen ihrer Therapie in der Universitätskinderklinik aufgenommen waren.
Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte in der Kardiologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen.

Die für die Untersuchung ausgewählten Patienten waren körperlich in der Lage, die Belastungsuntersuchung durchzustehen. Die Grundkrankheit begrenzte bei keinem der Patienten die Durchführbarkeit der Untersuchung.
Kinder mit Infektionszeichen oder Kinder in schlechtem Allgemeinzustand wurden für die Untersuchung nicht herangezogen.

Es war trotz der begrenzten Anzahl an Patienten möglich, nach dem Anlegen der obigen Kriterien eine einigermaßen ausgewogene Altersverteilung zu erreichen.

Bei den untersuchten Kindern war das Verhältnis von Knaben zu Mädchen 25 : 11.

Jedes Altersjahr von 6 bis 12 Jahren wurde erfaßt. Die meisten Patienten befanden sich in den Altersklassen der 12- bis 15-jährigen.

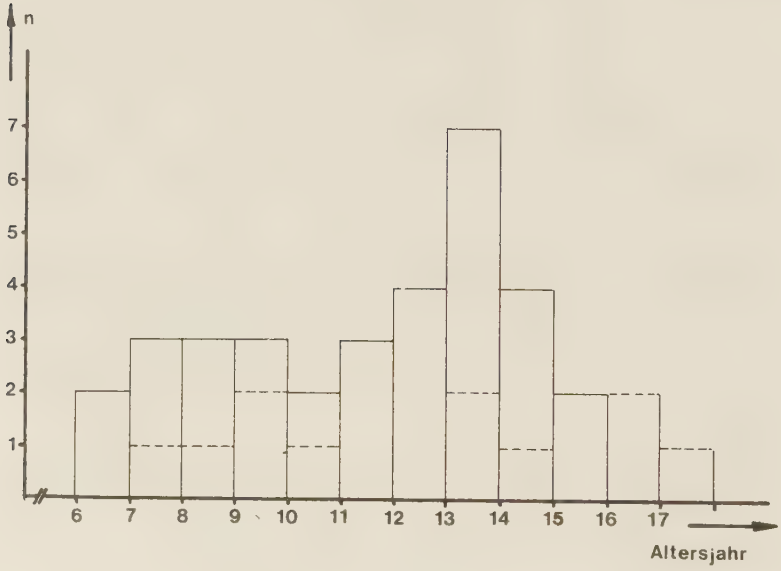
Die Abbildung 2.1. gibt eine Übersicht über die Anzahl der Kinder in den verschiedenen Altersklassen.
Der Anteil der Mädchen pro Altersjahr ist im Diagramm herausgestellt.

Abbildung 2.1.:Altersverteilung der untersuchten Kinder

n = Anzahl der Kinder pro Altersjahr

——— Gesamtzahl

----- Mädchen



2.2. Zytostatikatherapie

Die untersuchten Kinder wurden an soliden Tumoren oder an Leukämien behandelt oder nachbehandelt. Tabelle 2.1. zeigt eine Zusammenstellung der behandelten Krankheiten.

Tabelle 2.1.: Übersicht über die behandelten Krankheiten

Diagnose der behandelten Krankheiten	Patient
Akute lymphatische Leukämie	1,1o,12,15,16,17,18,19,25, 27,3o,31,32,36
Undifferenzierte Stammzell-Leukämie	22
Undifferenzierte Lymphoblastenleukämie	35
Non-Hodgkin-Lymphom	7,13,21,28
Wilms-Tumor	4,11
Neuroblastom	8,34
Ovarialtumor	9
Fibrosarkom	2o
Rhabdomyosarkom	23,33
Ewing-Sarkom	24
Synovialsarkom	26
Akute myeloische Leukämie	17

Die Durchführung der Zytostatikatherapie erfolgte nach nationalen und internationalen Therapieprotokollen.

In Tabelle 2.2. wird für jedes Kind das verwendete Therapieschema angegeben.

Tabelle 2.2.: Therapieprotokolle

Protokoll	Patient
HD-78	2,5,6,14,29
Schema nach Pinkel	22
Münchner-Protokoll	18
Riehm-Schema	1,7,1o,12,13,15,16,17,18, 19,21,22,25,27,28,3o,31, 32,35,36
GPO WTS 8o/81	4,11
Neuroblastomprotokoll GPO II	8,34
GPO EWING-Sarkomstudie CESS 81	24
Rosen-Protokolle	3,9,2o,23,26,33
AML-Studie BFM 78	17
Schema nach de Vita	29

Bedingt durch die individuelle toxische Wirkung der verwendeten Substanzen wurden wegen Unverträglichkeitserscheinungen Abweichungen der Einzeldosen vorgenommen oder die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Therapiemaßnahmen verändert. Anzeichen einer Infektion

oder niedere Zellzahlen bei den Blutbildkontrollen führten zu zeitlichen Verschiebungen in dem Behandlungsablauf der Therapieprotokolle.
Der Therapieablauf wurde deshalb bei den einzelnen Patienten bis zum Untersuchungstag nachkontrolliert. Die genannten Abweichungen in der Therapie wurden bei der Zusammenstellung der Daten berücksichtigt.

Einzelne Kinder wurden nach verschiedenen Protokollen behandelt, von denen eines kein Adriamycin als therapeutischer Bestandteil enthielt.

So wurde kein Adriamycin in dem Schema nach de Vita und in dem Protokoll nach Pinkel verwendet.

Die Behandlungsprotokolle wurden in der Übersicht der Vollständigkeit wegen mit berücksichtigt.

In der aggressiven Behandlungsphase der Therapie wurde neben Adriamycin auch

- Actinomycin D
- Bleomycin
- Cyclophosphamid
- Methotrexat
- Vincristin

angewendet.

Alle Patienten hatten Vincristin im Rahmen ihrer Therapie zusammen mit Adriamycin erhalten. Nur Patient 24 wurde Bleomycin verabreicht.
In der Tabelle 2.3. sind die oben angeführten Substanzen, zusammen mit der Adriamycindosis, für jeden Patienten angegeben. Die Anwendung von Actinomycin D, Cyclophosphamid und Methotrexat ist bei den

Patienten vermerkt. Auf die Angabe der verabreichten Menge wurde bewußt verzichtet.

Tabelle 2.3.: Gesamtdosis an Adriamycin bei den untersuchten Patienten und Hinweis auf weitere Medikamente

Adriamycindosis in mg/m^2 Körperoberfläche

ADR = Adriamycin
ACTO-D = Actinomycin D
CP = Cyclophosphamid
MTX = Methotrexat

Patient	ADR	ACTO-D	CP	MTX
1	15o		x	x
2	16o			
3	4oo	x	x	
4	242	x		
5	16o			
6	16o			
7	1oo		x	x
8	42o		x	
9	4oo	x		x
1o	15o		x	x

Fortsetzung der Tabelle 2.3.

Patient	ADR	ACTO-D	CP	MTX
11	128	x		
12	15o		x	x
13	1oo		x	x
14	16o			
15	15o		x	x
16	15o		x	x
17	3oo		x	x
18	22o		x	x
19	16o		x	x
2o	38o	x	x	x
21	1oo		x	x
22	2oo		x	x
23	24o	x	x	
24	24o	x	x	
25	15o		x	x
26	36o	x	x	
27	15o		x	x
28	15o		x	x
29	24o		x	
3o	18o		x	x
31	1oo		x	x
32	195		x	x
33	35o	x	x	
34	27o		x	
35	15o		x	x
36	2oo		x	x

Adriamycinbehandlung:

Die maximal erhaltene Adriamycindosis bis zum Untersuchungstag betrug bei den einzelnen Patienten zwischen 1oo und 45o mg/m^2 Körperoberfläche (Durchschnitt 2o8 mg/m^2 Körperoberfläche, einfache Standardabweichung 35.6 mg/m^2 Körperoberfläche).

Die Untersuchung erfolgte vor der nächsten geplanten Adriamycingabe oder in der Erhaltungsphase der Therapie.

Das zeitliche Intervall zwischen dem Untersuchungstag und dem Tag der letzten Adriamycinbehandlung war bei den Patienten recht unterschiedlich. Der mittlere zeitliche Abstand betrug 86.1 Tage bei einer Streuung von 7 bis 152o Tage.

Zur Auswertung der Befunde wurden die Patienten in drei Dosisgruppen eingeteilt. Es wurden folgende Dosisbereiche den einzelnen Gruppen zugeordnet.

Gruppe I : o - 15o mg ADR/m^2 Körperoberfläche
Gruppe II : 151 - 3oo mg ADR/m^2 Körperoberfläche
Gruppe III : 3o1 - 45o mg ADR/m^2 Körperoberfläche

Die Anzahl der Patienten betrug in

Gruppe I : n = 14
Gruppe II : n = 16
Gruppe III : n = 6

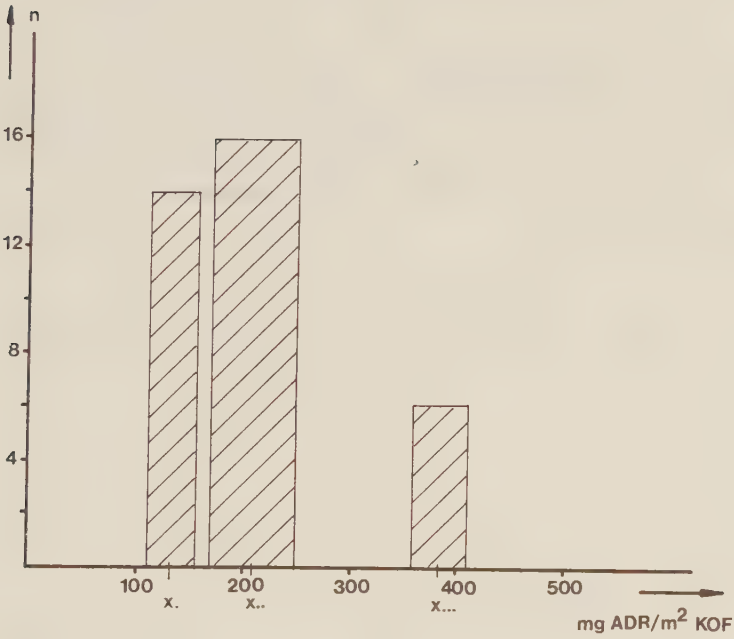
Als mittlere Adriamycindosis pro Untersuchungsgruppe und als einfache Standardabweichung ergab sich für

Gruppe I : 134 $\pm$ 23.1 mg ADR/m^2 Körperoberfläche
Gruppe II : 2o8 $\pm$ 44.1 mg ADR/m^2 Körperoberfläche
Gruppe III : 385 $\pm$ 26.6 mg ADR/m^2 Körperoberfläche

In der Abbildung 2.2. erfolgt die graphische Darstellung der Gruppenverteilung.

Abbildung 2.2.:Verteilung der Untersuchungsgruppen bezogen auf die maximal erhaltene Adriamycinmenge

n = Anzahl der Kinder pro Gruppe
x = mittlere Dosis der Gruppe
Blockbreite ≙ einfacher Standardabweichung



2.3. Mediastinalbestrahlung

1o Patienten wurden einer zusätzlichen Mediastinalbestrahlung unterzogen. Bestrahlt wurde das ganze Mediastinum oder nur der untere Teil davon.

Patient 34 erhielt eine Bestrahlung des gesamten Mediastinums mit 34 Gy und eine Zusatzbestrahlung des unteren Mediastinums mit 15 Gy.

Die Dosis, mit der die Patienten bestrahlt wurden, bewegte sich zwischen 2 Gy und 49 Gy. Die mittlere Bestrahlungsdosis lag im ganzen Kollektiv bei 26.5 Gy bei einer einfachen Standardabweichung von 13.4 Gy.

In der Untersuchungsgruppe I wurden 3 Patienten bestrahlt, in der Gruppe II waren es 7 Patienten und in der Gruppe III wurde kein Kind einer Strahlentherapie unterzogen. In der Tabelle 2.4. sind die Daten zusammengefaßt dargestellt.

Tabelle 2.4.: Mediastinalbestrahlung

Patient	Gruppe	Bestrahlungsdosis	mittlere Dosis
7	I	36 Gy	
28	I	28 Gy	29.3 ± 6.1 Gy
35	I	24 Gy	
2	II	2o Gy	
6	II	2 Gy	
14	II	36 Gy	
17	II	3o Gy	25.2 ± 15.9 Gy
29	II	3o Gy	
32	II	1o Gy	
34	II	49 Gy[+]	

[+] Gesamtdosis im unteren Mediastinalbereich

3.Methode

3.1.Versuchsaufbau und verwendete Geräte

Ergometer:
Die Probanden wurden in vertikaler Position mit einem Fahrradergometer der Firma Siemens, bestehend aus der Fahrradeinheit EM 369/1 und dem Generator EM 369/4, belastet. Bei dem verwendeten Generator konnten die Belastungsstufen in Zehn-Watt-Schritten verändert werden.

Blutdruckmessung:
Die Blutdruckmessung erfolgte im Abstand von einer Minute mit dem automatischen Blutdruckmeßgerät DINAMAP Modell 845 der Firma Critikon.
Das Gerät arbeitet nach dem Oszillationsprinzip. Eine Armmanschette wurde auf einen Druck von etwa 17o mmHg aufgeblasen. In Schritten von 3 - 6 mmHg wurde der Druck in der Manschette erniedrigt. Der Druck, bei dem die erste Druckschwankung in der Manschette auftrat, entsprach dem systolischen Blutdruck. Bei der weiteren Druckentlastung ergab sich ein Druckwert mit maximaler Amplitudenschwankung in der Manschette. Dieser Wert entsprach dem mittleren Blutdruck. Der diastolische Blutdruckwert wurde dann erreicht, als die Amplitudenänderung in der Manschette bei weiterer Druckentlastung konstant blieb.

Gleichzeitig mit der Blutdruckmessung wurde die mittlere Herzfrequenz in der Peripherie bestimmt. Innerhalb der Blutdruckmessung wurde für eine kurze definierte Periode eine Folge von Druckschwankungen aufgezeichnet und über diesen Zeitraum gemittelt.

Herzfrequenz:
Zur Bestimmung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus wurden den Kindern über dem oberen Drittel des Sternums und in den hinteren Axillarlinien in Höhe des zehnten

Interkostalraums Selbstklebeelektroden angelegt.
Die Elektroden waren zur visuellen Kontrolle des EKG-Signals mit der mobilen kardiologischen Einheit der Firma Hewlett and Packard, Modell 8o 3ooo A, verbunden. Das gleiche Signal wurde zur synchronen Aufzeichnung einem Einkanal-Thermoschreiber der Firma Hellige zugeleitet. Die Aufzeichnungsgeschwindigkeit betrug in der Ruhephase 25 mm/sec und unter der Belastung 1o mm/sec.

Impedanzkardiographie:
Die Darstellung des Impedanzsignals erfolgte mit einem IFM-Impedanzkardiograph, Modell 4oo, der Firma "Institute for Medicine Inc." Greenwich, USA.
Das Wechselstromsignal des Generators wurde dem Probanden über zwei selbstklebende Elektrodenstreifen zugeführt.
Die beiden Elektroden wurden im Nacken, etwa in Höhe des Haaransatzes, den Hals zur Hälfte umfassend sowie in Höhe der unteren Thoraxapertur, ebenfalls den Brustkorb zur Hälfte umgreifend, angebracht.
Das Meßsignal wurde in der gleichen Weise durch zwei Elektrodenstreifen, die innerhalb der beiden Signalelektroden lagen, abgenommen. Der Abstand zwischen Signalelektroden und Meßelektroden betrug jeweils etwa 3 cm.
Die nur den halben Thorax umgreifenden Streifenelektroden waren recht unempfindlich gegenüber Störungen bei der Signalaufzeichnung, die durch weite Thoraxexkursionen besonders unter stärkerer Belastung auftreten können. Nur bei einem Patienten mußte während des Versuchs eine teilweise gelöste Elektrode wieder angeklebt werden. Das Impedanzsignal konnte durch Umkleben der Elektroden in seiner Amplitude verändert werden, so daß sich durch eine leichte Verschiebung der Metallstreifen immer ein gutes Impedanzsignal erreichen ließ.

Bandaufzeichnung:

Sowohl das EKG-Signal als auch die vom Impedanzkardiographen gelieferten Ausgangssignale, wie

- Grundimpedanz
- Impedanzänderung
- die erste Ableitung der Impedanzänderung dz/dt,

wurden durch ein Puls-code-modulation-Bandgerät A 7oo der Firma Revox auf einem Magnetband Maxell UD-XL 35-1o8 B aufgezeichnet.

In dem nachfolgenden Blockdiagramm wird schematisch der gesamte Versuchsaufbau dargestellt.

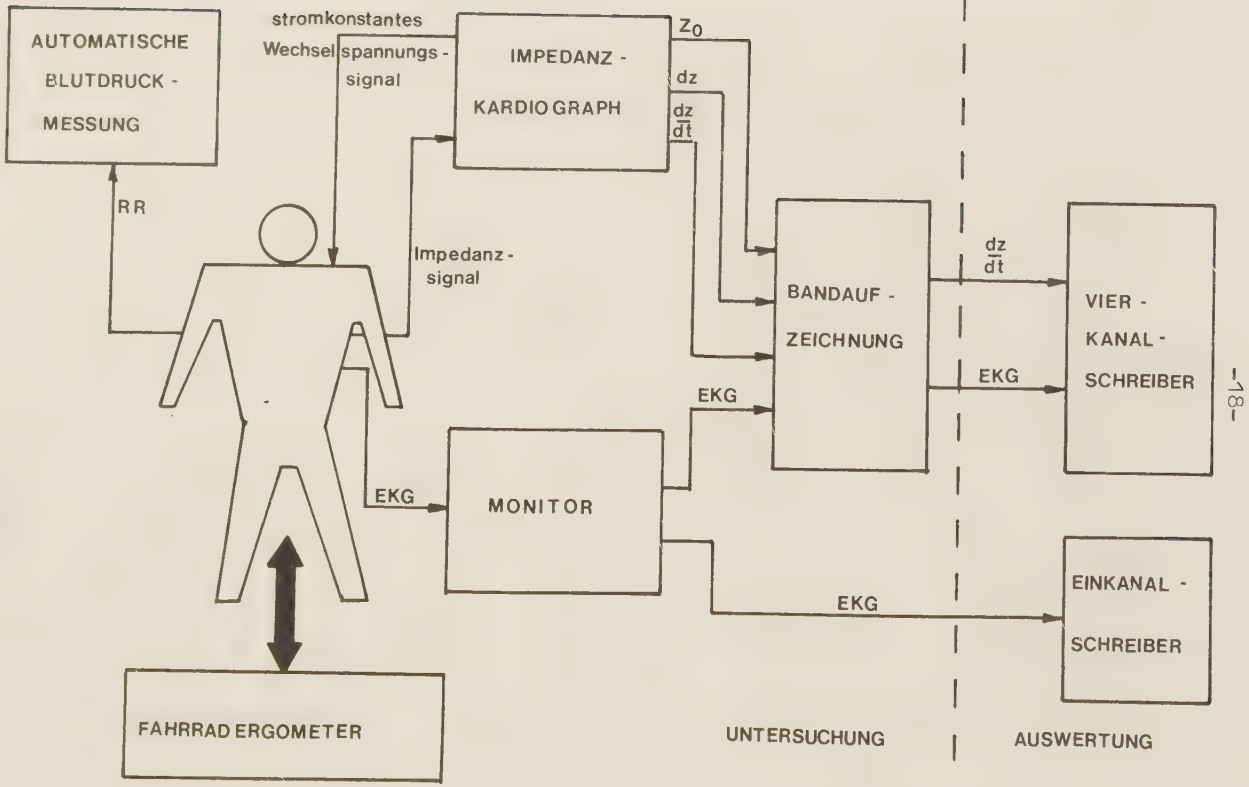


Abbildung: 3.1.

3.2.Versuchsdurchführung

Vor der Belastungsuntersuchung wurden die Kinder gewogen. Für die Untersuchung waren drei Belastungsstufen vorgesehen:

Stufe I	:	1 Watt/kg Körpergewicht
Stufe II	:	2 Watt/kg Körpergewicht
Stufe III	:	3 Watt/kg Körpergewicht

Lag der einzustellende Wert des Generators gemäß dem Körpergewicht zwischen zwei Dekadeneckwerten, so wurde mit Rücksicht auf den Probanden nach Alter, Habitus und Belastbarkeitsanamnese bei der Einstellung des Generators auf- oder abgerundet.
Durch das Anbringen der Elektroden und durch die ungewohnte Testsituation waren die Patienten oft sehr stark vegetativ stimuliert. Dies ließ sich am einfachsten an der Herzfrequenz objektivieren.
Zur Adaption an die Versuchssituation wurde dem einzelnen Patienten ausreichend Zeit gegeben, um sich an die herrschende Situation anzupassen.
Begann sich die Herzfrequenz auf einen konstanten Wert einzupendeln, so wurde mit der Ruhemessung begonnen. Von diesem Zeitpunkt an erfolgte die Untersuchung nach einem festgelegten Schema.

Versuchsablauf: Vorperiode - Adaption

Ruhewert	R_0	2 Minuten
Belastung I	B_1	1 Minute
Ruheperiode I	R_1	2 Minuten
Belastung II	B_2	1 Minute
Ruheperiode II	R_2	2 Minuten
Belastung III	B_3	1 Minute
Ruheperiode III	R_3	5 Minuten
Gesamtdauer		17 - 2o Minuten

Aufgezeichnet wurden alle Parameter über die gesamte Versuchsdauer.
Bei keinem Patienten mußte der Versuch vorzeitig abgebrochen werden.

3.3. Auswertung und Statistik

Zur Auswertung der Befunde wurden die auf Magnetband gespeicherten Daten über einen Vierkanalschreiber von Hewlett and Packard, Modell 7754 A, auf Millimeterpapier übertragen. Die Aufzeichnungsgeschwindigkeit betrug 5o mm/sec.

Elektrokardiogramm:
Das Elektrokardiogramm wurde von der Ruhephase R_o ab bis zur Ruhephase R_3 auf Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen betrachtet. Verwendung fand der EKG-Streifen, der synchron zum Untersuchungsgang geschrieben wurde. Die Bestimmung der relativen QT-Zeit erfolgte für alle Belastungs- und Ruhephasen. Dazu diente die Aufzeichnung mit dem Vierkanalschreiber.

Systolische Zeitintervalle:
Die Auswertung der systolischen Zeitintervalle erfolgte graphisch. Das EKG-Signal und die erste Ableitung des Impedanzsignals wurden auf je einen Eingang des Vierkanalschreibers gegeben. Die Bestimmung der pre ejection period (PEP) erfolgte durch die Ermittlung von Zeitpunkten in der Graphik, die sich durch eine Änderung des Scheinwiderstandes des Thorax im Impedanzsignal einerseits und durch die Änderung der elektrischen Größe im Elektrokardiogramm andererseits ergaben.

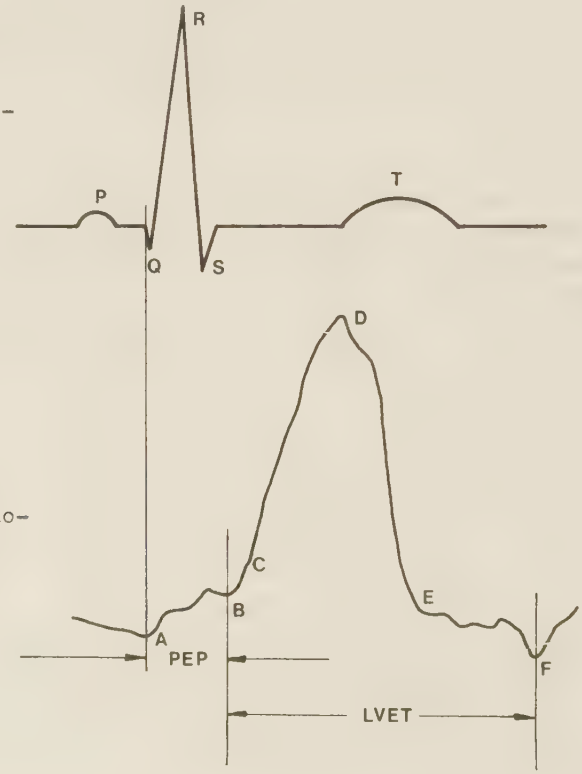
- Die Punkte zur Bestimmung der pre ejection period wurden festgelegt als Abstand vom Beginn der Q-Zacke im Elektrokardiogramm bis zum Anstieg des dz/dt-Signals im Impedanzkardiogramm.

Für die left ventricular ejection time galt folgendes:

- Die left ventricular ejection time wurde bestimmt durch den Abstand vom Anstieg des dz/dt-Signals bis zum tiefsten negativen Punkt des gleichen Kurvenzugs.

In der Abbildung 3.2. wird die graphische Auswertung kurz verdeutlicht.
In der Belastungsphase wurden bei einzelnen Kindern durch die Körperbewegungen stärkere Signalverzerrungen, besonders des Impedanzsignals, hervorgerufen. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung der systolischen Zeitintervalle lediglich in den Entspannungsphasen.

Abbildung 3.2.: Graphische Bestimmung der systolischen Zeitintervalle



Blutdruck:
Für die Auswertung des Blutdruckes wurden die Meßwerte des DINAMAP-Blutdruckmeßgerätes herangezogen. Das Gerät zeichnet den systolischen und den diastolischen Blutdruckwert und das arithmetische Mittel dieser Werte in Abhängigkeit von der Zeit auf.

Normalwerte:
Für die Auswertung der systolischen Zeitintervalle, der Herzfrequenz und des Blutdruckes unter Belastung wurden die an der Kardiologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen erhobenen Normalwerte verwendet. Die Befunde der gesunden Vergleichskinder wurden unter den gleichen Bedingungen erstellt wie sie bei dem hier untersuchten Patientengut angewendet wurden.

Statistik:
Zur statistischen Auswertung der Untersuchungsbefunde wurde das Softwareprogramm "Applied Statistics" von Texas Instruments zusammen mit dem Rechner TI 59 von Texas Instruments verwendet. Angewendet wurde ein modifizierter Zwei-Stichproben-t-Test für ungleiche Varianzen. Es galt folgende Teststatistik:

$$T = \frac{X_1 - X_2}{S} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad ,$$

$$S = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot S_1^2 + (n_2 - 1) \cdot S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

bei einer t_f-Verteilung mit $f = n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden, wobei für

$$X = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} X_i \quad \text{und} \quad S^2 = \frac{1}{n - 1} \cdot \sum_{i=1}^{n} (X_i - \overline{X})^2$$

galt.

4.Ergebnisse

4.1.Systolische Zeitintervalle

Ruhewerte:
Es wurden die left ventricular ejection time (LVET), die pre ejection period (PEP) und das Verhältnis PEP : LVET vor der Belastung untersucht. Die Zeitintervalle wurden zwischen den einzelnen Dosisgruppen verglichen und den Normalwerten gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4.1.1. dargestellt.
Bei 94% der untersuchten Patienten lag die PEP über dem Normalbereich von 129 ± 1o ms. In der Dosisgruppe I waren bei 78% der Patienten die Werte der PEP über dem Normalbereich. In der Gruppe II fanden sich 93% und in der Gruppe III 1oo% der Patienten mit PEP-Ruhewerten außerhalb des Normalbereichs. Die größten Abweichungen waren in der Dosisgruppe II zu finden. Erweiterte man den Normalbereich auf die doppelte Standardabweichung, so befänden sich immer noch 81% der Patienten der Dosisgruppe II außerhalb dieses Bereichs. In der Gruppe I waren es 64% und in der Gruppe III 5o% der Patienten mit PEP-Werten, die außerhalb des erweiterten Normalbereichs lagen. Der Unterschied zwischen der Dosisgruppe I und II war mit p = o.o5 signifikant. Zwischen der Dosisgruppe II und III und zwischen der Gruppe I und III war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Bei 19% der untersuchten Patienten waren vor der Belastungsuntersuchung die LVET-Werte im Normbereich. 55% der Patienten zeigten eine Verminderung der LVET unter den Bereich von 487 ± 17 ms bei Knaben und 5o2 ± 15 ms bei Mädchen. In der Dosisgruppe I befanden sich 42% der Patienten mit ihrer LVET unter und 42% der Patienten über den angegebenen Werten. Bei der Gruppe II waren 62% unter und 12% über dem Normalbereich

zu finden. In der Dosisgruppe III hatte kein Patient eine verlängerte Austreibungszeit. 66% der Patienten der Gruppe III zeigten eine verkürzte Austreibungszeit. Bei der statistischen Prüfung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosisgruppen festgestellt werden.

Der Standardbereich für den Quotienten PEP : LVET betrug o.3 ± o.o4. In dem untersuchten Patientengut fanden sich in der Dosisgruppe I 85% der Patienten über dem angegebenen Bereich. In der Gruppe II waren es 81% der Patienten die darüber und 6% die darunter lagen. In der Dosisgruppe III hatten 83% der Patienten einen Quotienten über dem Standardbereich. Kein Kind der Gruppe III hatte einen erniedrigten Quotienten. Erweiterte man den Normalbereich auf die dreifache Standardabweichung, so waren in der Gruppe I noch 28%, in der Gruppe II 75% und in der Gruppe III noch 5o% der Patienten zu finden, deren Verhältnis von PEP zu LVET außerhalb des erweiterten Normalbereichs lag. Der statistische Vergleich der einzelnen Dosisgruppen ergab einen signifikanten Unterschied mit p = o.o5 für die beiden Gruppen I und II.

Systolische Zeitintervalle
unter Belastungsbedingungen:
Wegen der fehlenden Vergleichsmöglichkeiten mit gesunden Kindern konnte das Verhältnis von PEP : LVET unter Belastung nur zwischen den einzelnen Dosisgruppen verglichen werden. Abbildung 4.1.2. zeigt die Ergebnisse. Statistisch war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei den einzelnen Belastungsstufen festzustellen.
Den Zusammenhang von PEP : LVET und erhaltener Adriamycinmenge in den drei Belastungsstufen zeigt die Abbildung 4.1.3..In der höchsten Belastungsstufe mit 3 Watt/kg Körpergewicht zeigte sich eine Zunahme des

Verhältnisses PEP : LVET bei niederen Adriamycingesamtdosen und ein Absinken des Quotienten bei höheren Adriamycinmengen im Vergleich mit den beiden niederen Belastungsstufen.
Mit dem Rechner wurde bei den einzelnen Patienten eine lineare Regression der LVET unter der Belastung durchgeführt und mit dem Verhalten von gesunden Kindern unter den gleichen Belastungsbedingungen verglichen. Betrachtet wurden zum einen die LVET in Beziehung zur Belastungsgröße und zum anderen das Verhalten von LVET und der Herzfrequenz am Ende der Belastung. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4.1.4. und 4.1.5. sowie in der Tabelle 4.1.1. und der Tabelle 4.1.2. dargestellt.
In der Belastungsuntersuchung fand sich bei 86% der untersuchten Kindern ein fast identisches Verhalten der LVET wie bei den altersentsprechenden gesunden Vergleichskindern. Die Patienten mit einem auffälligen Verhalten der LVET stammten zu einem Drittel aus der Gruppe mit der höchsten Adriamycindosis.
Berücksichtigt man den Zeitraum, der zwischen der letzten Adriamycingabe und der Untersuchung vergangen war, so stellte man fest, daß bei 4o% der Patienten die letzte Adriamycingabe $\leq$ 6o Tage zurücklag.
Bei 2/3 der Patienten mit verlängerter LVET stieg die Austreibungszeit mit zunehmender Belastung an.
Patient 21 hatte eine verlängerte LVET während der ganzen Belastungsuntersuchung. Bei Patient 24 war die linksventrikuläre Austreibungszeit bei der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht erhöht und glich sich dem LVET-Verhalten der gesunden Kinder mit zunehmender Belastung an.

Verglich man die linksventrikuläre Austreibungszeit in Beziehung zur Herzfrequenz bei gesunden und behandelten Kindern, so zeigten 8,5 der untersuchten Patienten ein abweichendes Verhalten gegenüber den altersent-

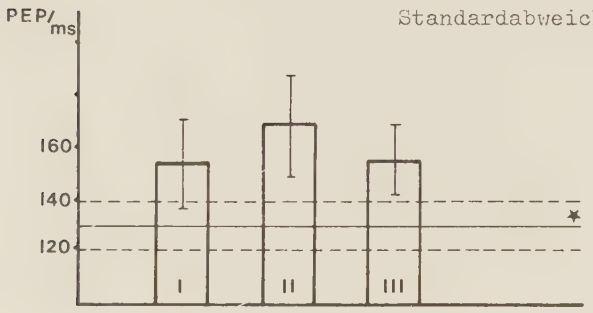
sprechenden gesunden Kindern. Bei diesen Patienten fiel die LVET mit zunehmender Herzfrequenz steil ab.

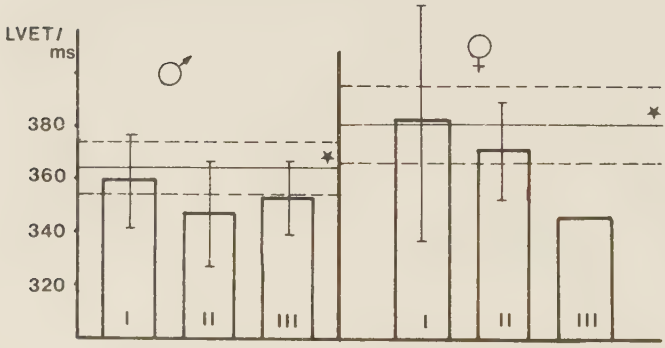
Drei Patienten sind bei der Untersuchung der systolischen Zeitintervalle besonders aufgefallen:

Patient 2o war zum Zeitpunkt der Untersuchung 12 1o/12 Jahre alt und wurde wegen eines Fibrosarkoms behandelt. Er hatte am Untersuchungstag eine Adriamycingesamtmenge von 38o mg/m^2 Körperoberfläche erreicht.
Patient 21 erhielt eine Gesamtmenge an Adriamycin von 1oo mg/m^2 Körperoberfläche. Der Patient war 7 2/12 Jahre alt und wurde wegen eines Lymphosarkoms behandelt.
Patient 24 war 13 11/12 Jahre alt und hatte bis zum Untersuchungstag eine Adriamycindosis von 24o mg/m^2 Körperoberfläche erhalten.

Abbildung 4.1.1.:Left ventricular ejection time (LVET), pre ejection period (PEP) und PEP : LVET in Ruhe vor der Belastung

* Normalwerte: Mittelwert mit einfacher Standardabweichung





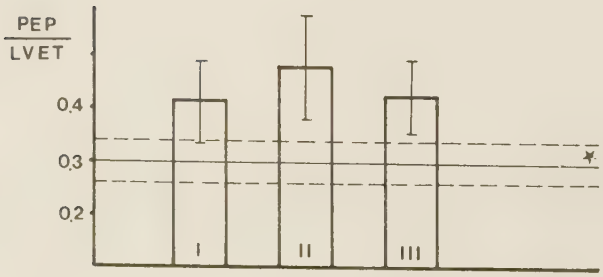


Abbildung 4.1.2.:pre ejection period : left ventricular ejection time in Abhängigkeit von der Belastung in den einzelnen Dosisgruppen

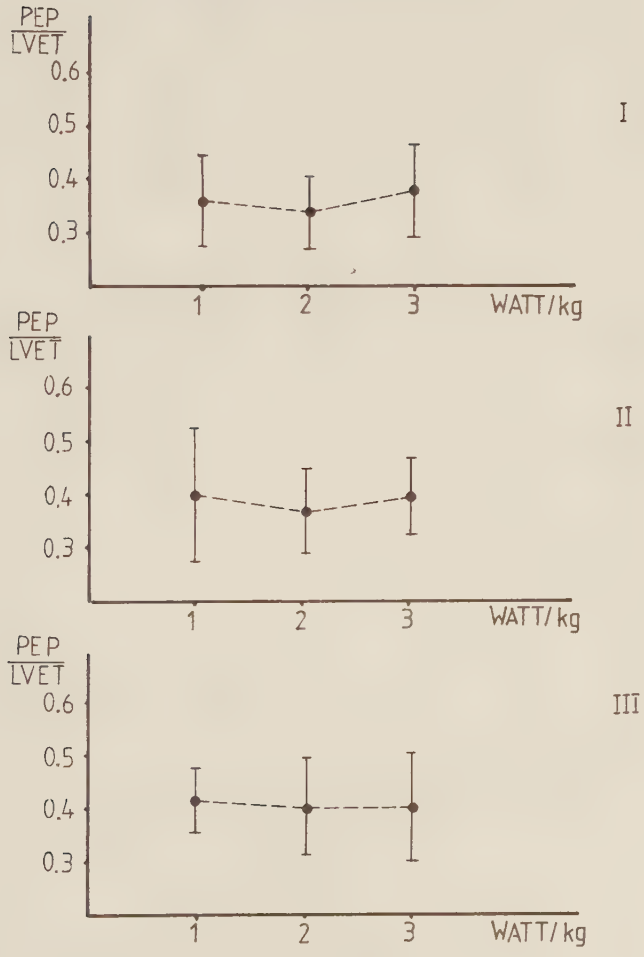
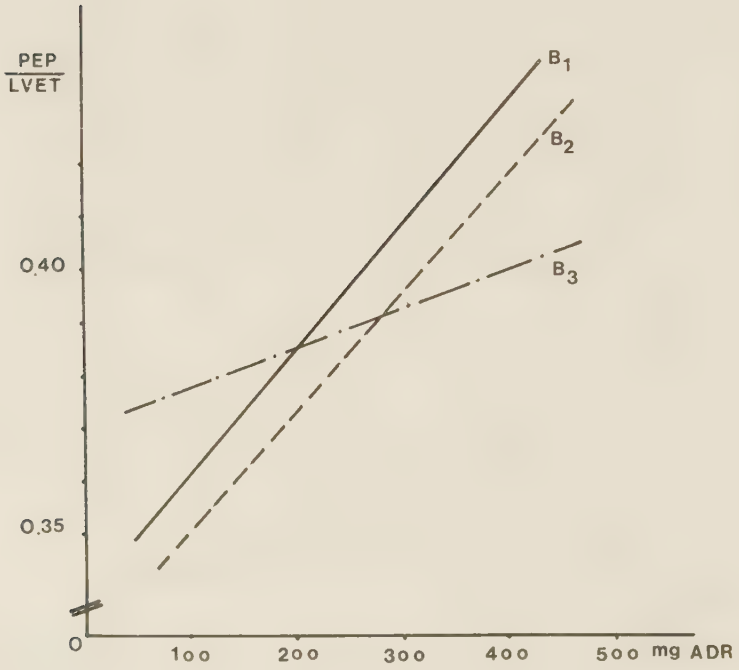


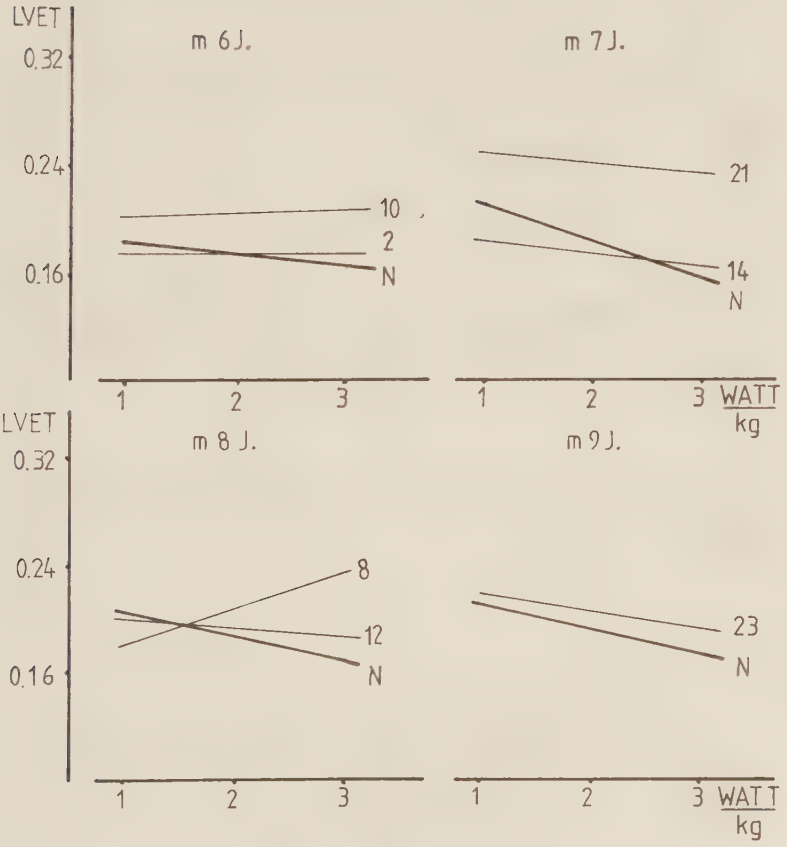
Abbildung 4.1.3.:Verhalten von pre ejection period : left ventricular ejection time in Abhängigkeit von der Adriamycindosis in den jeweiligen Belastungsstufen

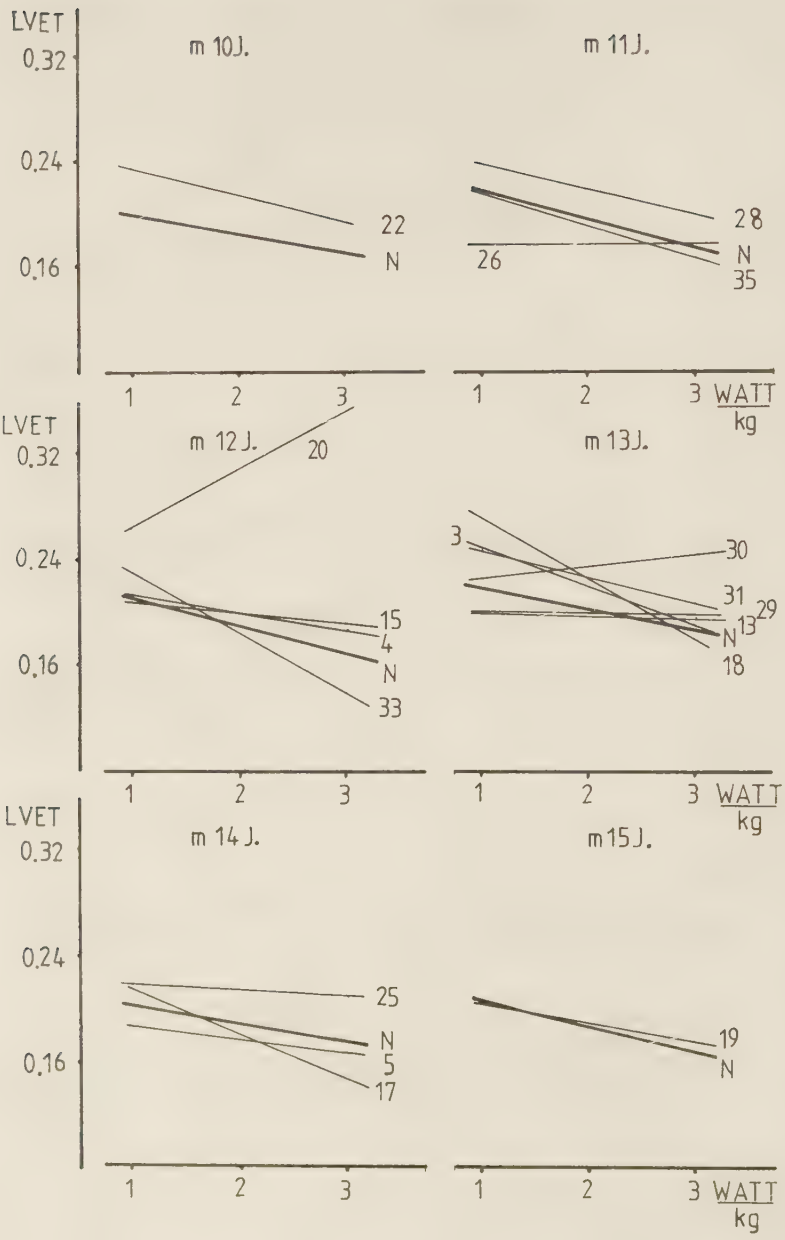
B_1 : 1 Watt/kg Körpergewicht
B_2 : 2 Watt/kg Körpergewicht
B_3 : 3 Watt/kg Körpergewicht



Belastungsstufe B_1 : y = 0,00023x + 0,338
B_2 : y = 0,00022x + 0,327
B_3 : y = 0,00007x + 0,370

Abbildung 4.1.4.: Verhalten der left ventricular ejection time unter Belastung bei den Adriamycin-behandelten Patienten im Vergleich mit altersentsprechenden gesunden Kindern
m = Knaben w = Mädchen
N = gesunde Vergleichskinder
LVET in Sekunden
Belastung in Watt/kg Körpergewicht




LVET
0.32
0.24
0.16
m 10J.
22
N
m 11J.
28
N
26
35
1
2
3
WATT
kg
LVET
0.32
0.24
0.16
m 12 J.
20
15
4
N
33
m 13J.
3
30
31
29
13
N
18
1
2
3
WATT
kg
LVET
0.32
0.24
0.16
m 14 J.
25
N
5
17
m 15J.
19
N
1
2
3
WATT
kg

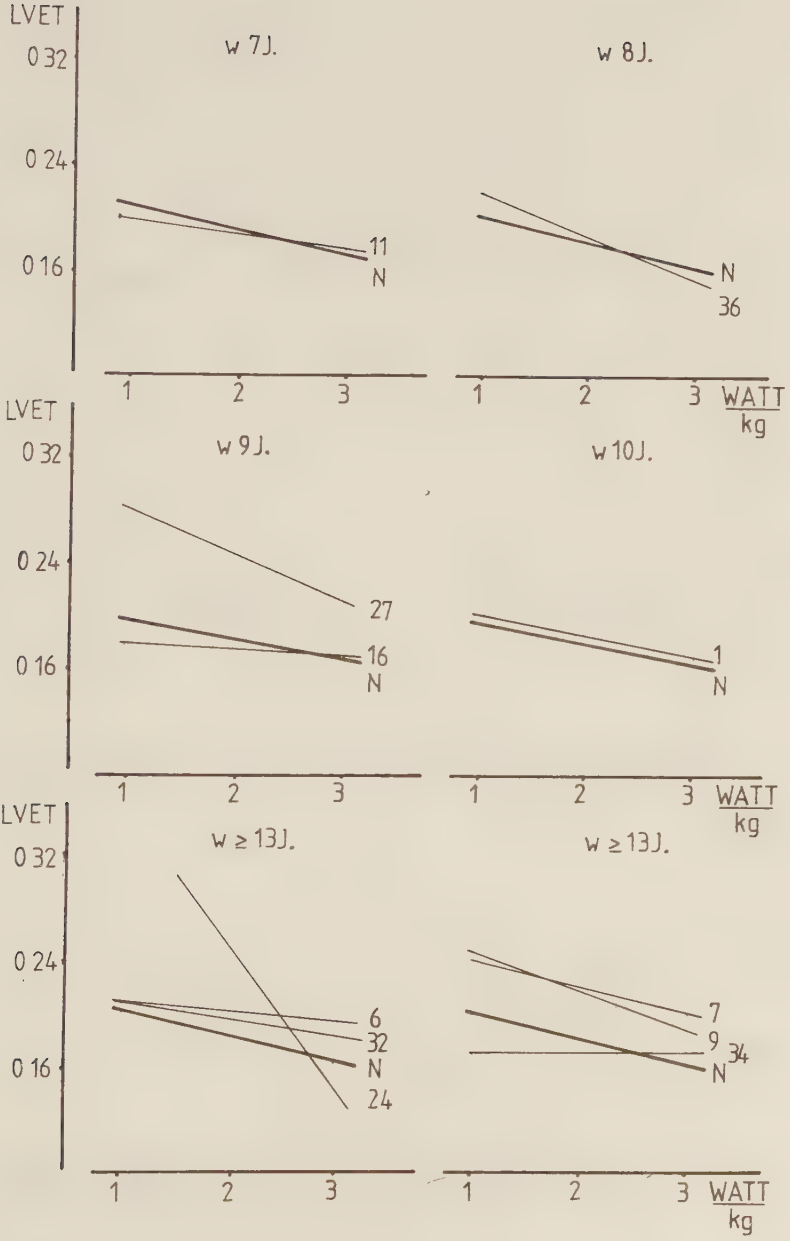
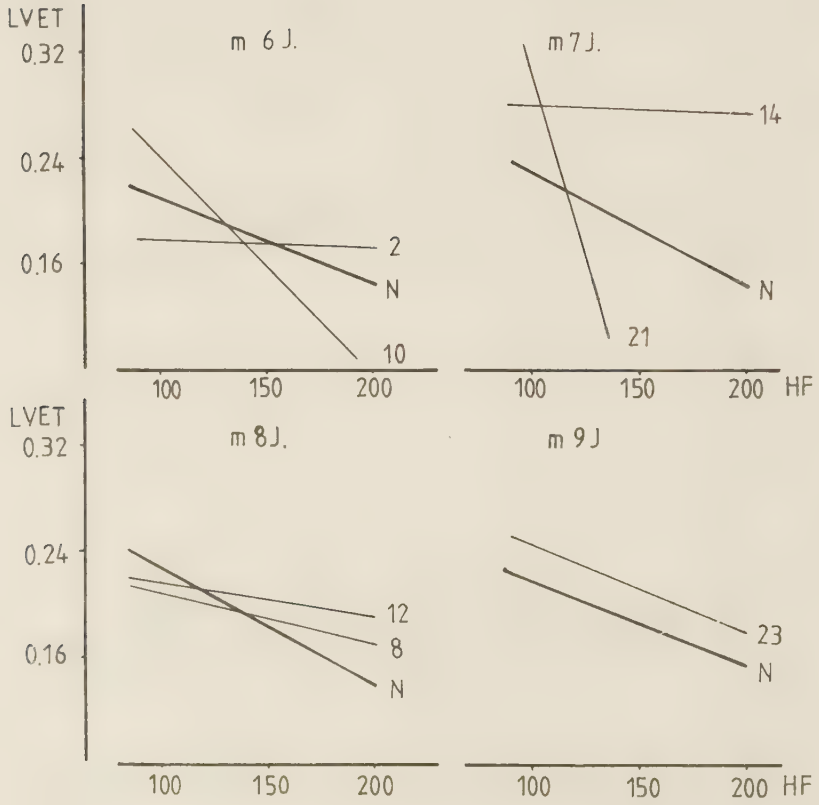
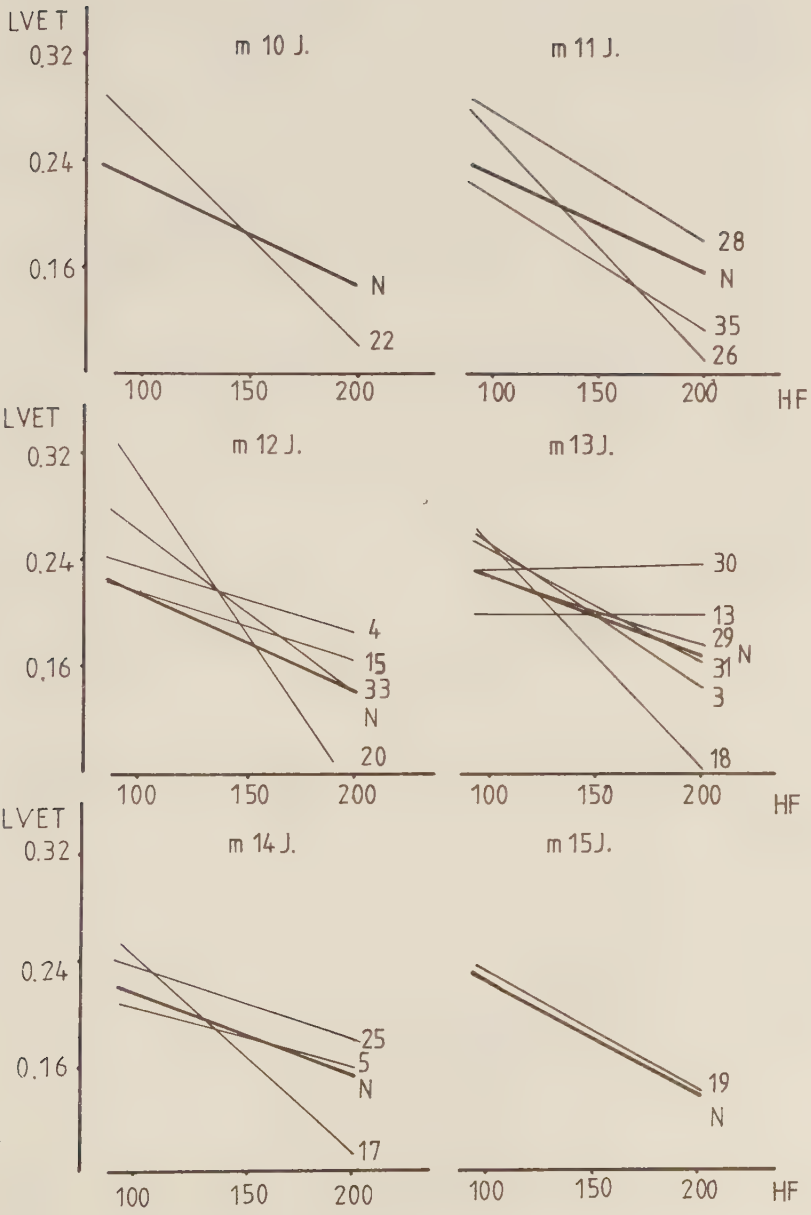

LVET
0 32
0 24
0 16
w 7J.
11
N
w 8J.
N
36
1
2
3
WATT
kg
LVET
0 32
0 24
0 16
w 9J.
27
16
N
w 10J.
1
N
1
2
3
WATT
kg
LVET
0 32
0 24
0 16
w ≥ 13J.
6
32
N
24
w ≥ 13J.
7
9
34
N
1
2
3
WATT
kg

Abbildung 4.1.5.: Zusammenhang zwischen left ventricular ejection time und der Herzfrequenz bei den Adriamycin-behandelten Patienten im Vergleich mit den altersentsprechenden gesunden Kindern
m = Knaben w = Mädchen
N = gesunde Vergleichskinder
LVET in Sekunden
Herzfrequenz in Schläge pro Minute




LVET
0.32
0.24
0.16
m 10 J.
N
22
100
150
200
m 11 J.
28
N
35
26
100
150
200
HF
LVET
0.32
0.24
0.16
m 12 J.
4
15
33
N
20
100
150
200
m 13 J.
30
13
29
N
31
3
18
100
150
200
HF
LVET
0.32
0.24
0.16
m 14 J.
25
5
N
17
100
150
200
m 15 J.
19
N
100
150
200
HF

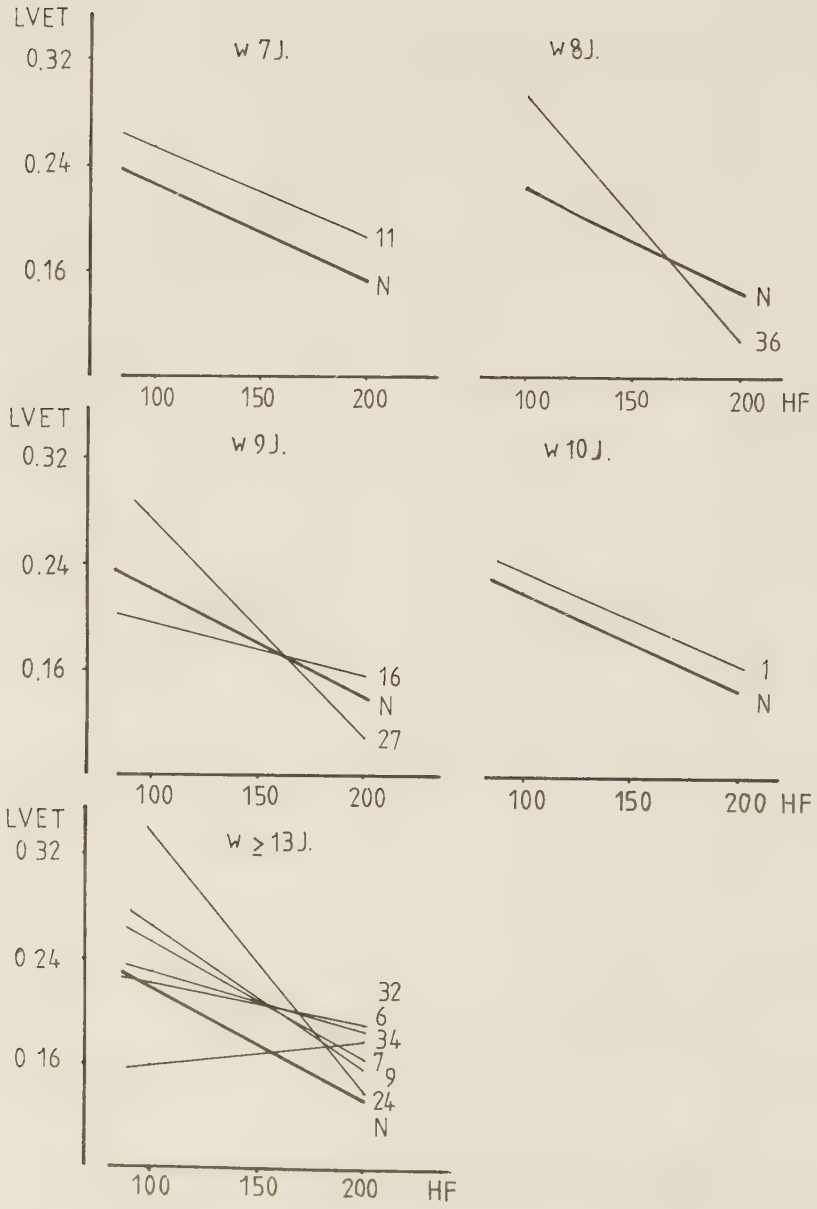

LVET
0.32
0.24
0.16
W 7J.
11
N
100
150
200
W 8J.
N
36
100
150
200 HF
LVET
0.32
0.24
0.16
W 9J.
16
N
27
100
150
200
W 10J.
1
N
100
150
200 HF
LVET
0 32
0 24
0 16
W ≥ 13J.
32
6
34
7
9
24
N
100
150
200
HF

Tabelle 4.1.1.: Regressionsgeraden zwischen left ventricular ejection time und Belastungsstufe der untersuchten Kinder und der gesunden Vergleichskinder

m = Knaben w = Mädchen

N = gesunde Vergleichskinder

Geschlecht	Alter		Regressionsgerade
m	6	N	y = -o,oo8x + o,192
		1o	y = +o,o2ox + o,2oo
		2	y = -o,oo1x + o,176
m	7	N	y = -o,o28x + o,241
		14	y = -o,o1ox + o,193
		21	y = -o,oo7x + o,256
m	8	N	y = -o,o2ox + o,224
		12	y = -o,oo7x + o,2o6
		8	y = +o,o27x + o,153
m	9	N	y = -o,o19x + o,229
		23	y = -o,o13x + o,228
m	1o	N	y = -o,o14x + o,213
		22	y = -o,o21x + o,257
m	11	N	y = -o,o22x + o,24o
		28	y = -o,o2ox + o,258
		35	y = -o,o27x + o,246
		26	y = -o,oo2x + o,18o
m	12	N	y = -o,o19x + o,236
		15	y = -o,oo7x + o,213
		4	y = -o,o11x + o,221
		2o	y = +o,o47x + o,216
		33	y = -o,o44x + o,272
m	13	N	y = -o,o17x + o,237
		13	y = -o,oo2x + o,2o2
		31	y = -o,o21x + o,269
		18	y = -o,o5ox + o,33o
		3o	y = +o,oo9x + o,217
		29	y = -o,oo2x + o,2o3
		3	y = -o,o3ox + o,277
m	14	N	y = -o,o14x + o,214
		25	y = -o,oo5x + o,223
		5	y = -o,o1ox + o,193
		17	y = -o,o36x + o,251
m	15	N	y = -o,o19x + o,223
		19	y = -o,o16x + o,221

Fortsetzung der Tabelle 4.1.1.

w	7	N	y = -o,o18x + o,224
		11	y = -o,o1ox + o,2o7
w	8	N	y = -o,o19x + o,219
		36	y = -o,o43x + o,282
w	9	N	y = -o,o17x + o,215
		16	y = -o,oo7x + o,186
		27	y = -o,o35x + o,315
w	1o	N	y = -o,o16x + o,211
		1	y = -o,o17x + o,22o
w	≥ 13	N	y = -o.o2ox + o,22o
		24	y = -o,11ox + o,47o
		6	y = -o,oo7x + o,213
		32	y = -o,o12x + o,218
		34	y = +o,oo1x + o,168
		9	y = -o,o3ox + o,273
		7	y = -o,o21x + o,258

Tabelle 4.1.2.:Regressionsgeraden zwischen left ventricular ejection time und Herzfrequenz bei behandelten und gesunden Kindern
m = Knaben w = Mädchen
N = gesunde Vergleichskinder

Geschlecht	Alter	Regressionsgerade	
m	6	N	y = -o,oo65x + o,273
		1o	y = -o,oo17ox + o,411
		2	y = -o,oooo8x + o,187
m	7	N	y = -o,oo87x + o,316
		14	y = -o,oooo7x + o,287
		21	y = -o,oo5oox + o,8o9
m	8	N	y = -o,oo88x + o,315
		12	y = -o,ooo3ox + o,248
		8	y = -o,ooo4ox + o,249
m	9	N	y = -o,oo65x + o,284
		23	y = -o,oo66x + o,312
m	1o	N	y = -o,ooo77x + o,299
		22	y = -o,oo16ox + o,423

Fortsetzung der Tabelle 4.1.2.

m	11	N	y = -0,00074x + 0,306
		28	y = -0,00100x + 0,379
		35	y = -0,00170x + 0,431
		26	y = -0,00100x + 0,316
m	12	N	y = -0,00068x + 0,280
		15	y = -0,00050x + 0,263
		4	y = -0,00050x + 0,285
		20	y = -0,00360x + 0,661
		33	y = -0,00120x + 0,380
m	13	N	y = -0,00062x + 0,294
		13	y = -0,00003x + 0,198
		31	y = -0,00080x + 0,327
		18	y = -0,00150x + 0,403
		30	y = +0,00006x + 0,227
		29	y = -0,00050x + 0,278
		3	y = -0,00110x + 0,363
m	14	N	y = -0,00061x + 0,274
		25	y = -0,00060x + 0,297
		5	y = -0,00050x + 0,259
		17	y = -0,00150x + 0,392
m	15	N	y = -0,00085x + 0,306
		19	y = -0,00090x + 0,317
w	7	N	y = -0,00073x + 0,298
		11	y = -0,00070x + 0,323
w	8	N	y = -0,00076x + 0,297
		36	y = -0,00180x + 0,468
w	9	N	y = -0,00081x + 0,303
		16	y = -0,00040x + 0,234
		27	y = -0,00165x + 0,444
w	10	N	y = -0,00073x + 0,291
		1	y = -0,00070x + 0,304
w	≥13	N	y = -0,00068x + 0,286
		24	y = -0,00470x + 0,802
		6	y = -0,00040x + 0,266
		32	y = -0,00030x + 0,248
		34	y = +0,00020x + 0,137
		9	y = -0,00110x + 0,375
		7	y = -0,00090x + 0,342

4.2. Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen:

Mit dem abgeleiteten Elektrokardiogramm wurden bei Patient 2 Herzrhythmusstörungen bemerkt.
Schon in der Ruhephase waren vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen aufgefallen. Der QRS-Komplex war bei diesen Extrasystolen auf o,15 Sekunden verbreitert. Die gleichbleibende Form des verbreiterten Komplexes ließ auf ein zusätzliches monotopes Erregungszentrum schließen.
In der ersten und zweiten Belastungsphase war keine Extrasystole aufgetreten. In der dritten Belastungsphase mit 3 Watt/kg Körpergewicht konnte 8 Sekunden nach dem Beginn der Belastungsuntersuchung eine ventrikuläre Extrasystole festgestellt werden.
Die Entspannungszeiträume waren durch das Auftreten von gleichgeformten Extrasystolen gekennzeichnet. In der zweiten Entspannungsperiode traten die ventrikulären Extrasystolen 76 und 84 Sekunden nach dem Belastungsende auf. Nach der dritten Belastung war eine Häufung von Extrasystolen ab 6o Sekunden zu verzeichnen. In dem Intervall von 6o bis 8o Sekunden traten fünf gleichgeformte QRS-Komplexe auf. Diese unterschieden sich nicht von den deformierten Komplexen in der Ruhephase.
Nach 96 Sekunden kam es bis zum Untersuchungsende nur noch vereinzelt zu Extrasystolen.

Patient 2 war zum Zeitpunkt der Untersuchung 6 6/12 Jahre alt, männlich und hatte bis zum Untersuchungstag 16o mg Adriamycin/m^2 Körperoberfläche erhalten. Er wurde mit 2o Gy im Bereich des Mediastinums bestrahlt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befand sich der Patient in der Erhaltungsphase gemäß dem Therapieprogramm HD-78.

Herzfrequenz:

Das Verhalten der Herzfrequenz von mit Adriamycin behandelten Patienten wurde am Ende der jeweiligen Belastungsstufen der Herzfrequenz von gesunden Kindern in der entsprechenden Altersgruppe gegenübergestellt.
Mit dem Rechner wurde eine lineare Regression zwischen der Herzfrequenz und der Belastungsstärke bei den einzelnen Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4.2.1. und in der Tabelle 4.2.1. dargestellt.

Bei 25 von 36 untersuchten Patienten lag die Herzfrequenz nach der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht über den Werten der altersentsprechenden gesunden Kindern. Ein Drittel dieser Kinder wurde einer Strahlentherapie unterzogen. Nach der ersten Belastung waren bei 6 Patienten Herzfrequenzwerte aufgetreten, die über 2o% der entsprechenden Frequenz bei gesunden Kindern lagen. 5 Patienten stammten aus der Dosisgruppe II und ein Patient aus der Dosisgruppe I. Bei 5o% der Patienten mit einer erhöhten Herzfrequenz nach der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht lag die letzte Adriamycingabe weniger als 6o Tage zurück.
Ein Drittel der Kinder mit einer erhöhten Herzfrequenz wurden einer Strahlentherapie des Mediastinums unterzogen.
Auffallend war, daß der Patient 14 mit der am zweitlängsten zurückliegenden Adriamycingabe ebenfalls eine um 33% erhöhte Herzfrequenz gegenüber dem gesunden Alterskollektiv hatte.
Bei Patient 21 wurde eine um 32% erhöhte Herzfrequenz gegenüber den gesunden altersentsprechenden Kindern gefunden und bei Patient 2 war die Herzfrequenz nach der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht um 45% erhöht.
Die letzte Adriamycingabe lag bei den angeführten Patienten ein Jahr oder länger zurück.

Patient 14 wurde mit 36 Gy und der Patient 2 wurde mit 2o Gy im Bereich des Mediastinums bestrahlt.
Besonderes Augenmerk galt dem Patienten 34. Er wurde wegen eines Neuroblastoms im Stadium IV behandelt. 34 Tage vor der Untersuchung erhielt der Patient die letzte Adriamycingabe. Dabei wurde eine Gesamtdosis von 27o mg/m^2 Körperoberfläche erreicht. Neben Adriamycin hatte der Patient bis zum Untersuchungstag 12 g Cyclophosphamid/m^2 Körperoberfläche erhalten. Er wurde mit 34 Gy im gesamten Mediastinum und zusätzlich mit 15 Gy im unteren Mediastinum bestrahlt.
Seine Herzfrequenz betrug nach der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht 152 Schläge/Minute. Bei den höheren Belastungsstufen stieg die Herzfrequenz nur unwesentlich an.

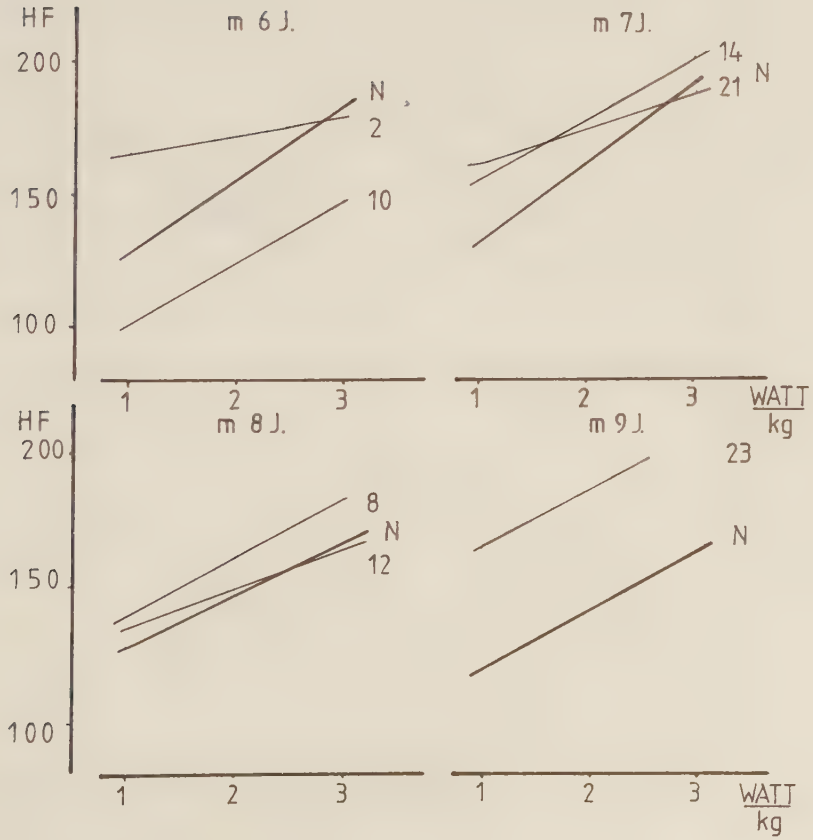
Die Kinder mit einem kleinen Steigungswinkel der Regressionsgeraden waren die Patienten 2, 21 und 34. Diese Patienten zeichneten sich durch eine hohe Herzfrequenz bei geringer Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht aus.

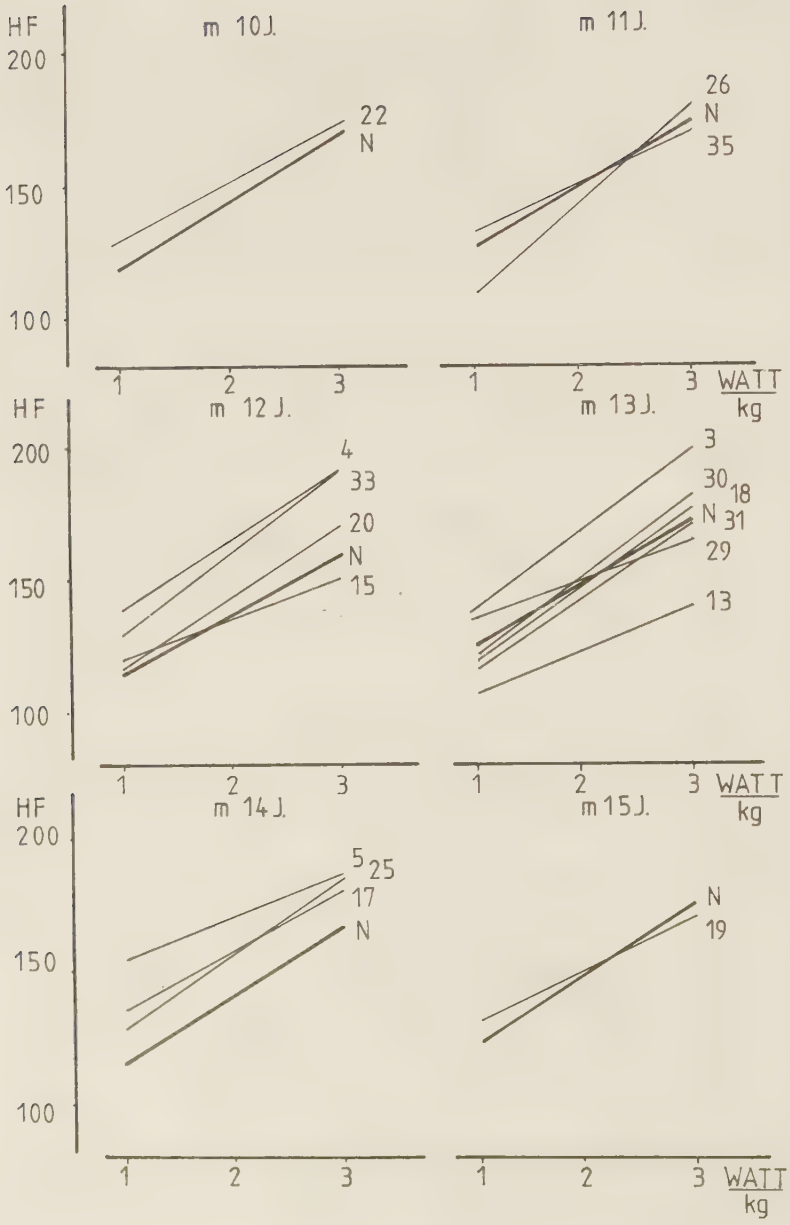
Betrachtet man die Steigung der Regressionsgeraden in Abhängigkeit von der Dauer des Zeitraums zwischen der letzten Adriamycingabe und dem Untersuchungstag, so ist kein direkter Zusammenhang festzustellen.

Die Ruhefrequenz vor der Belastung unterschied sich bei den Adriamycin-behandelten Kindern nicht von dem gesunden Vergleichskollektiv.

Nur bei Patient 21 war eine Sinustachykardie mit 146 Schlägen pro Minute festzustellen.

Abbildung 4.2.1.:Verhalten der Herzfrequenz unter Belastung bei den Adriamycin-behandelten Patienten im Vergleich mit den altersentsprechenden gesunden Kindern
m = Knaben w = Mädchen
Herzfrequenz in Schläge pro Minute
Belastung in Watt/kg Körpergewicht
N = gesunde Vergleichskinder




HF
200
150
100
m 10J.
22
N
m 11J.
26
N
35
1
2
3
WATT
kg
HF
200
150
100
m 12 J.
4
33
20
N
15
m 13J.
3
30
18
N
31
29
13
1
2
3
WATT
kg
HF
200
150
100
m 14 J.
5
25
17
N
m 15J.
N
19
1
2
3
WATT
kg

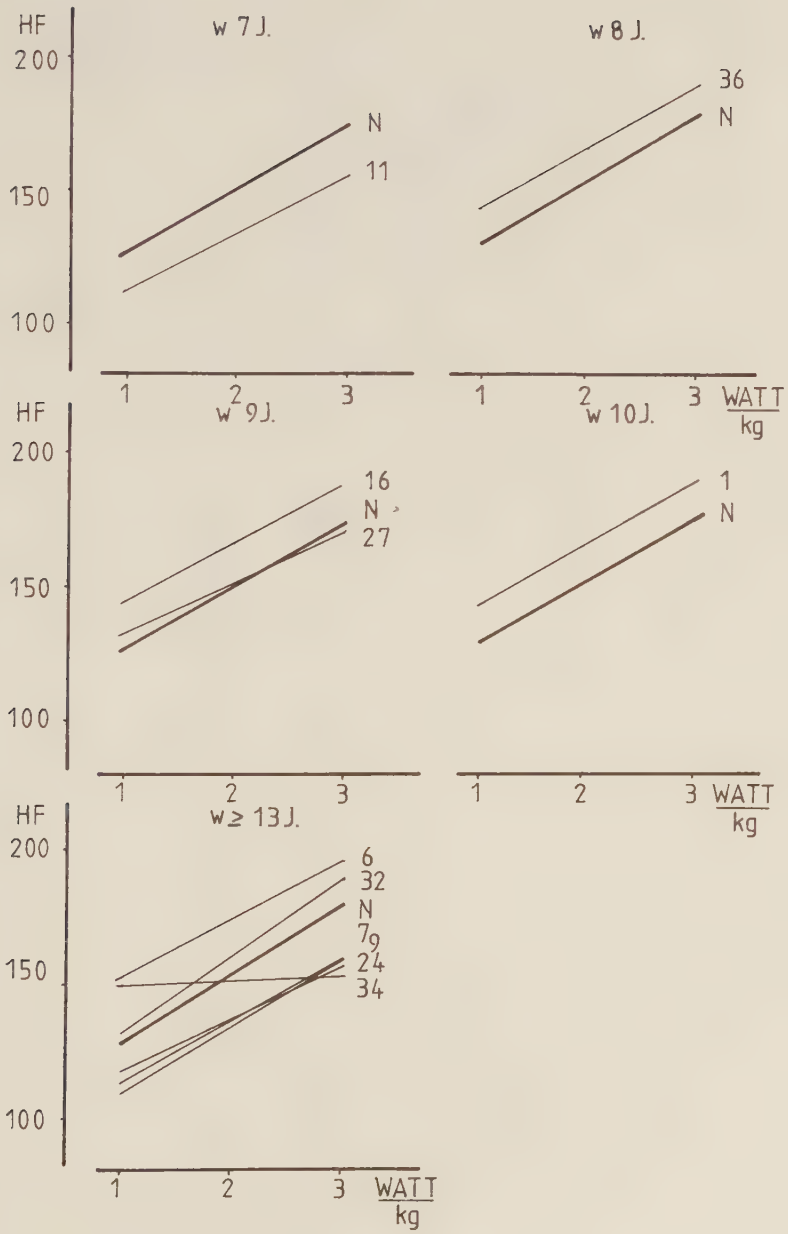

HF
200
150
100
w 7 J.
N
11
1
2
3
w 8 J.
36
N
WATT
kg
w 9 J.
16
N
27
w 10 J.
1
N
w ≥ 13 J.
6
32
N
7
9
24
34

Tabelle 4.2.1.: Regressionsgeraden zwischen Herzfrequenz und Belastungsstufe der untersuchten Kinder und der gesunden Vergleichskinder
m = Knaben w = Mädchen

Geschlecht	Alter		Regressionsgerade
m	6	N	y = 24,1x + 1o4,6
		1o	y = 2o,5x + 82,o
		2	y = 6,5x + 158,o
m	7	N	y = 22,2x + 1o9,4
		21	y = 9,ox + 147,3
		14	y = 14,ox + 139,3
m	8	N	y = 17,8x + 111,6
		12	y = 13,5x + 122,6
		8	y = 24,ox + 116,3
m	9	N	y = 21,ox + 98,4
		23	y = 22,5x + 14o,o
m	1o	N	y = 25,8x + 91,4
		22	y = 21,5x + 1o8,o
m	11	N	y = 24,4x + 1oo,o
		28	y = 2o,ox + 114,o
		35	y = 19,ox + 112,o
		26	y = 34,5x + 74,6
m	12	N	y = 22,1x + 91,8
		15	y = 15,ox + 1o5,o
		4	y = 25,ox + 114,3
		2o	y = 25,ox + 93,6
		33	y = 3o,ox + 1oo,6
m	13	N	y = 22,7x + 1o1,1
		13	y = 16,ox + 9o,o
		31	y = 26,5x + 88,6
		18	y = 28,5x + 91,3
		3o	y = 29,ox + 92,o
		29	y = 13,5x + 122,6
		3	y = 29,ox + 1o9,3
m	14	N	y = 25,1x + 91,9
		25	y = 27,5x + 1o1,6
		5	y = 1o,ox + 138,o
		17	y = 22,5x + 113,3
m	15	N	y = 25,5x + 97,8
		19	y = 2o,ox + 111,3

Fortsetzung der Tabelle 4.2.1.

Geschlecht	Alter		Regressionsgerade
w	7	N	y = 24,6x + 1o2,2
		11	y = 23,ox + 89,3
w	8	N	y = 24,1x + 1o4,5
		36	y = 22,5x + 12o,o
w	9	N	y = 23,4x + 1o4,2
		16	y = 22,5x + 122,o
		27	y = 2o,ox + 122,6
w	1o	N	y = 22,5x + 1o6,9
		1	y = 21,ox + 122,o
w	≥ 13	N	y = 24,ox + 1o6,o
		24	y = 2o,ox + 98,6
		6	y = 22,5x + 13o,o
		32	y = 29,ox + 1o2,o
		34	y = o,5x + 152,3
		9	y = 23,ox + 92,6
		7	y = 23,ox + 89,3

4.3. Blutdruckverhalten

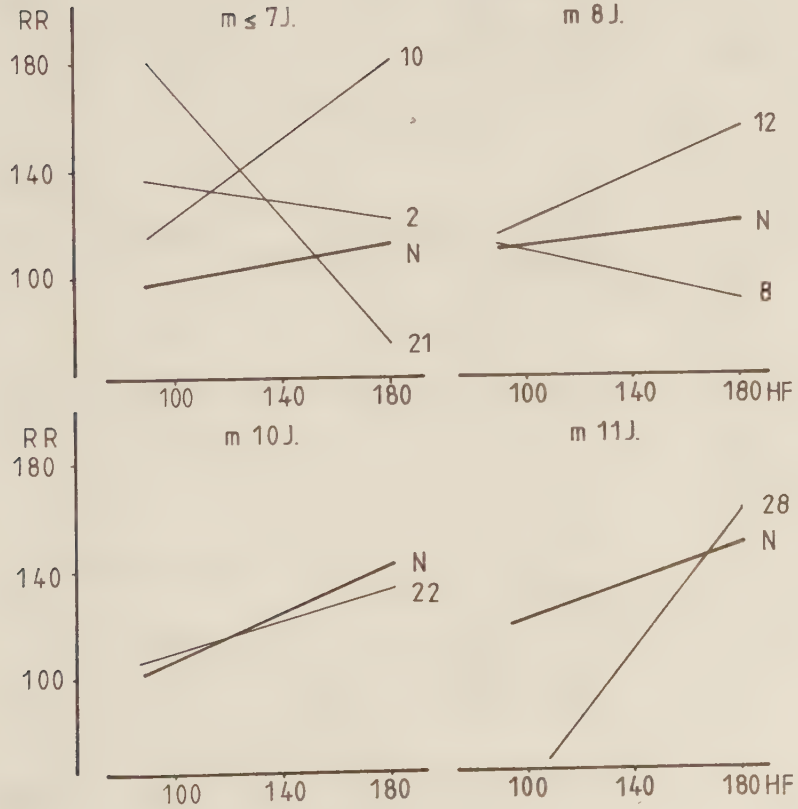
Um das Blutdruckverhalten der Adriamycin-behandelten Kindern beurteilen zu können, wurden am Ende der Belastungsstufen Blutdruck und Herzfrequenz den entsprechenden Befunden von gesunden Kindern des gleichen Alters gegenübergestellt.

Von den 36 untersuchten Kindern war bei 22 Patienten eine eindeutige Zuordnung von Blutdruck und Herzfrequenz am Ende der drei Belastungsstufen möglich. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4.3.1. und in der Tabelle 4.3.1. zusammengefaßt.
Von 22 untersuchten Patienten zeigten 18% ein fast identisches Blutdruck/Herzfrequenzverhalten wie das gesunde Vergleichskollektiv.

Insgesamt konnte bei 64% der Patienten eine positive Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Herzfrequenz festgestellt werden. Die gesunden Kinder zeigten ebenfalls eine positive Korrelation von Blutdruck und Herzfrequenz. Der Korrelationskoeffizient lag bei 32% der behandelten Kinder über o.8.
Bei 36% der untersuchten Kinder verhielt sich der Blutdruck und die Herzfrequenz gegensinnig zueinander. Ein Korrelationskoeffizient kleiner - o.8 war bei 9% der Kinder festzustellen. Dabei handelte es sich um die Patienten 2 und 21, die schon unter 4.2. aufgefallen waren.

Es ließ sich mit den erhobenen Befunden kein Zusammenhang zwischen der Adriamycindosis und dem Blutdruck/Herzfrequenzverhalten in der Belastung nachweisen.
Eine direkte Beziehung zwischen dem zeitlichen Abstand der letzten Adriamycingabe bis zum Untersuchungstag und dem Blutdruck/Herzfrequenzverhalten konnte bei den untersuchten Kindern nicht festgestellt werden.

Abbildung 4.3.1.: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und der Herzfrequenz unter Belastung bei den Adriamycin-behandelten Patienten im Vergleich mit den altersentsprechenden gesunden Kindern
m = Knaben w = Mädchen
N = gesunde Kinder
Blutdruck (RR) in mm Hg-Säule
Herzfrequenz in Schläge pro Minute



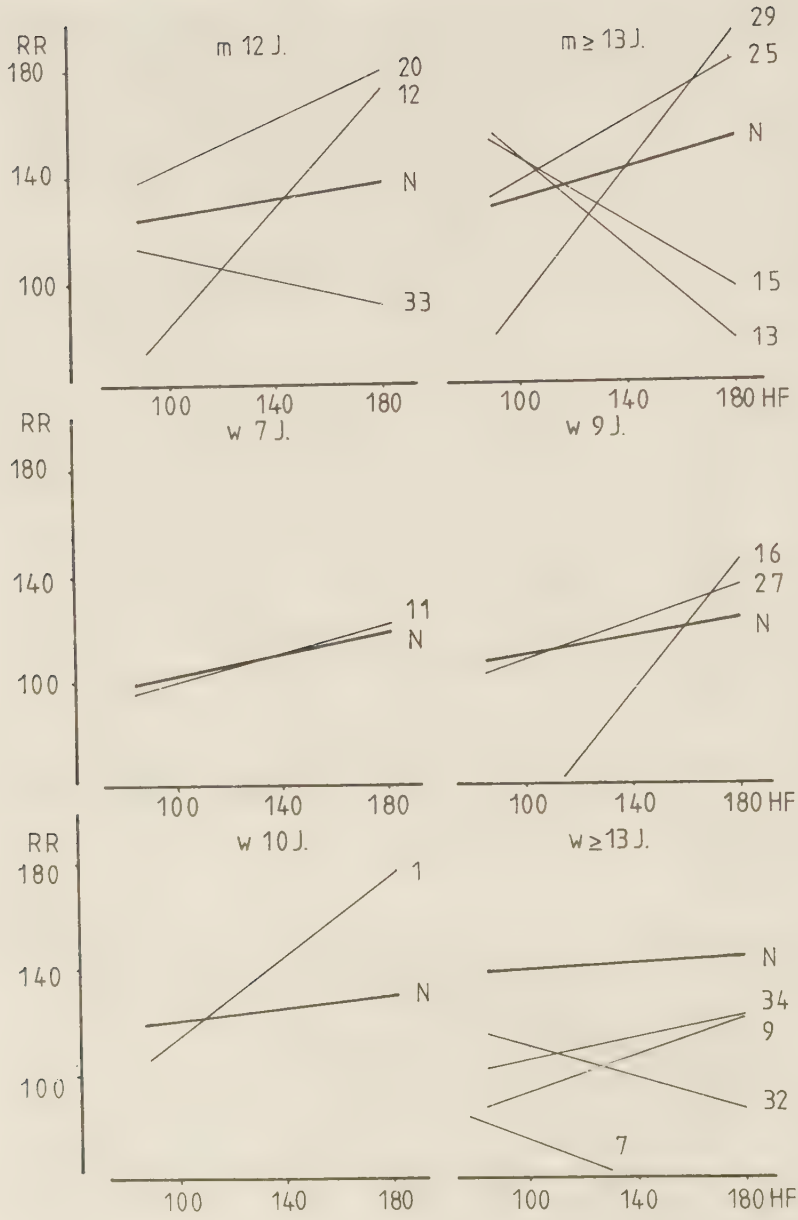

RR
180
140
100
m 12 J.
20
12
N
33
100
140
180
m ≥ 13 J.
29
25
N
15
13
100
140
180 HF
RR
180
140
100
w 7 J.
11
N
100
140
180
w 9 J.
16
27
N
100
140
180 HF
RR
180
140
100
w 10 J.
1
N
100
140
180
w ≥ 13 J.
N
34
9
32
7
100
140
180 HF

Tabelle 4.3.1.: Regressionsgeraden zwischen systolischem Blutdruck und Herzfrequenz der untersuchten Patienten und von gesunden Vergleichskindern
m = Knaben w = Mädchen
N = gesunde Vergleichskinder

Geschlecht	Alter		Regressionsgerade
m	≤7	N	y = +o,18x + 8o,6
		1o	y = +o,75x + 47,2
		2	y = -o,11x + 144,5
		21	y = -1,16x + 283,o
m	8	N	y = +o,11x + 1o1,7
		12	y = +o,45x + 75,9
		8	y = -o,21x + 131,6
m	1o	N	y = +o,45x + 6o,5
		22	y = +o,31x + 78,7
m	11	N	y = +o,34x + 86,2
		28	y = +1,29x - 7o,6
m	12	N	y = +o,17x + 1o6,7
		12	y = +1,1ox - 24,4
		2o	y = +o,44x + 1o1,o
		33	y = -o,23x + 133,o
m	≥13	N	y = +o,31x + 94,8
		13	y = -o,97x + 241,o
		29	y = +1,29x - 4o,3
		25	y = +o,56x + 8o,4
		15	y = -o,62x + 2o7,o
w	7	N	y = +o,19x + 84,1
		11	y = +o,27x + 73,8
w	9	N	y = +o,18x + 9o,4
		16	y = +1,25x - 8o,4
		27	y = +o,34x + 73,9
w	1o	N	y = +o,22x + 94,4
		1	y = +o,75x + 46,8
w	≥13	N	y = +o,o2x + 137,4
		7	y = -o,42x + 116,9
		9	y = +o,21x + 83,9
		32	y = -o,43x + 152,o
		34	y = +o,35x + 57,5

4.4.Relative QT-Zeit

Die relative QT-Zeit wurde der verabreichten Adriamycinmenge sowie der Dauer des Zeitraums zwischen der letzten Adriamycingabe bis zum Untersuchungstag gegenübergestellt.

Die Ruhewerte der relativen QT-Zeit lagen bei 21% der Patienten der Dosisgruppe I über dem Normalbereich des verwendeten Nomogramms. In der Gruppe II waren es 25% und in der Gruppe III lagen 5o% der Patienten außerhalb des Normalbereichs.
Stellte man die relative QT-Zeit in Ruhe der verabreichten Adriamycinmenge gegenüber, so konnte kein linearer Zusammenhang festgestellt werden.

Das Verhalten der relativen QT-Zeit zeigte während des ganzen Untersuchungszeitraumes in allen drei Dosisgruppen eine ähnliche Zu- und Abnahme in den Belastungs- und Entspannungsphasen. Abbildung 4.4.1..

Unter der Belastung ergab sich die größte Abweichung der QT-Zeit von 1oo% 15 Sekunden nach dem Beginn der Belastungsuntersuchung. Dieses Maximum der Abweichung am Ende des ersten Viertels der Belastung war in allen drei Belastungsstufen zu erkennen.

Die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen waren in der ersten Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht zu verzeichnen. In der Gruppe III war nach 15 Sekunden Belastung die mittlere QT-Zeit mit 142 ± 13.1% deutlich gegenüber den Werten der Gruppe I mit 131 ± 12.7% und der Gruppe II mit 133 ± 12.7% erhöht. Dieser Unterschied war mit p = o.o5 signifikant für die Gruppe I und III. Nach 6o Sekunden Belastung ging die relative QT-Zeit in allen drei Dosisgruppen zurück. In der Gruppe III war der Rückgang geringer als in der Gruppe I und II. Die mittlere QT-Zeit betrug in der Gruppe I nach 6o Sekunden Belastung 13o ± 7.9%, in

der Gruppe II 131 ± 9.4% und in der Gruppe III 141 ± 7.1%. Der Unterschied zwischen der Gruppe I und II war mit p = o.o5 gegenüber der Gruppe III signifikant. In der zweiten und dritten Belastungsstufe war kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen festzustellen. Relative QT-Zeit-Werte über 117% während der Belastungsphasen wurden bei 33% der untersuchten Kinder gefunden. 5o% davon stammten aus der Dosisgruppe III mit der höchsten Adriamycinmenge. Von den Kindern aus den Dosisgruppen I und II, mit Werten über 117% relative QT-Zeit, wurden 62% einer zusätzlichen Mediastinalbestrahlung unterzogen.

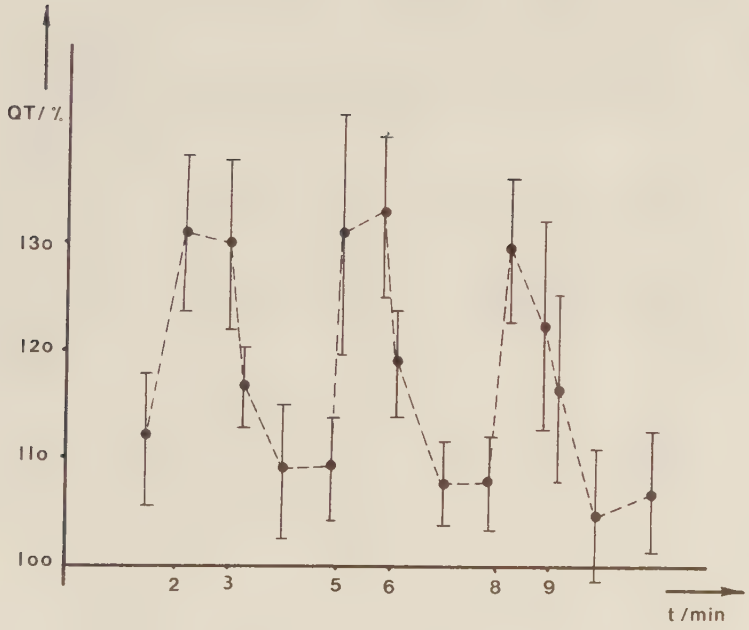
In den Entspannungszeiten war in den drei Dosisgruppen die relative QT-Zeit nach einer Minute Entspannung auf Werte abgefallen, die unter der QT-Zeit vor der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht lagen. In der Dosisgruppe III war der Unterschied zwischen dem Ausgangswert der QT-Zeit in Ruhe R_o und der QT-Zeit eine Minute nach dem Belastungsende am größten. Bei der statistischen Auswertung der Befunde konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen für das Verhalten der QT-Zeit in den Entspannungsphasen gefunden werden.
Neun der untersuchten Kinder hatten in einem Zeitraum von ≤ 6o Tage bis zur Untersuchung Adriamycin erhalten. Bei zwei Kindern aus dieser Gruppe waren während der ganzen Untersuchung Werte aufgetreten, die außerhalb des Normalbereichs lagen. Einer dieser Patienten wurde an einem Rhabdomyosarkom behandelt und hatte 5ȝ Tage vor der Untersuchung Adriamycin erhalten. Die Gesamtdosis an Adriamycin betrug am Untersuchungstag 24o mg/m^2 Körperoberfläche. Zusätzlich zu Adriamycin hatte der Patient bis zur Untersuchung 11.2 g/m^2 Körperoberfläche Cyclophosphamid und 8 mg/m^2 Körperoberfläche Actinomycin D erhalten. Diese beiden Medikamente wurden dem Patienten 14 Tage vor dem Untersuchungstermin

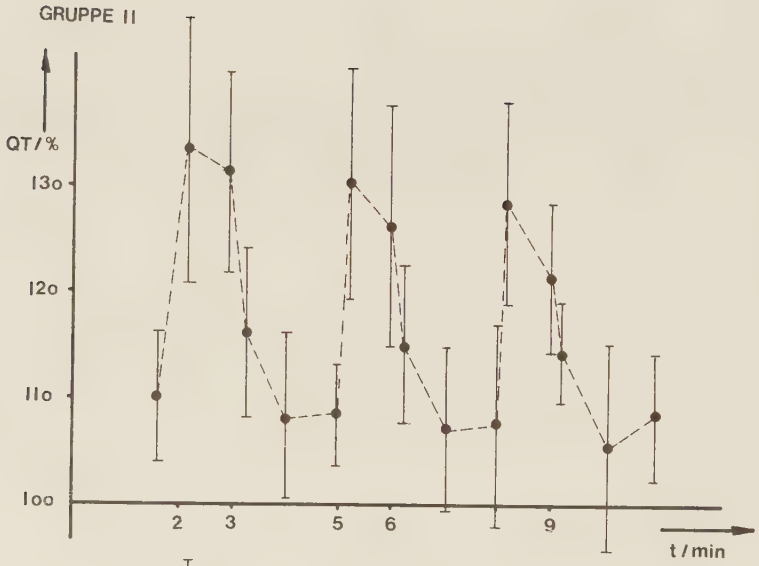
verabreicht. Der zweite Patient wurde wegen eines Neuroblastoms im Stadium IV behandelt. Die gesamte Adriamycindosis betrug 27o mg/m^2 Körperoberfläche und wurde 32 Tage vor der Belastungsuntersuchung erreicht. 22 Tage vor der Untersuchung wurde mit Cyclophosphamid behandelt. Dabei wurde eine Gesamtdosis von 12 g/m^2 Körperoberfläche erreicht.

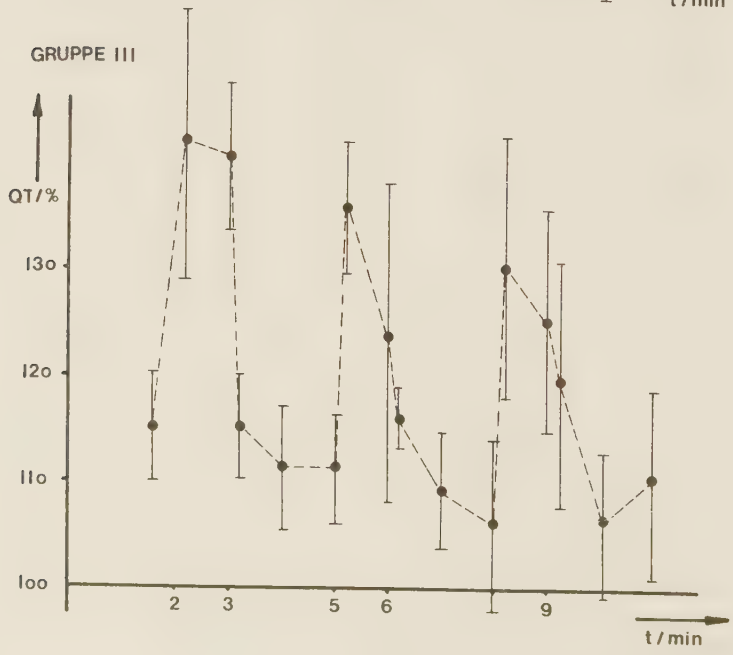
Um die Abhängigkeit der Dauer zwischen der letzten Adriamycingabe und dem Untersuchungstag auf die relative QT-Zeit zu ermitteln, wurde die QT-Zeit in Ruhe und in den Belastungsphasen diesem Zeitraum gegenübergestellt. Es zeigte sich weder in Ruhe noch unter der Belastung ein linearer Zusammenhang.

Abbildung 4.4.1.:Verhalten der relativen QT-Zeit während der ganzen Untersuchung in den einzelnen Dosisgruppen

Gruppe I




GRUPPE II
QT/%
130
120
110
100
2
3
5
6
9
t/min


GRUPPE III
QT/%
130
120
110
100
2
3
5
6
9
t/min

4.5. Verhalten der Risikogruppe

Systolische Zeitintervalle in Ruhe:
Bei den systolischen Zeitintervallen wurde weder bei der pre ejection period, noch bei der left ventricular ejection time und dem Quotienten aus beiden ein ausreichend signifikanter Unterschied zwischen den bestrahlten und den nicht bestrahlten Patienten gefunden. In der Abbildung 4.5.1. sind besonders in der Dosisgruppe II tendenzielle Auswirkungen einer Bestrahlungsbehandlung zu erkennen.

Systolische Zeitintervalle unter der Belastung:
Hier verhielten sich die bestrahlten und nicht bestrahlten Kinder ähnlich. Ein statistisch erfaßbarer Unterschied war bei keiner Belastungsstufe gegeben. Abbildung 4.5.2..

Herzfrequenz:
Bei 24 von 36 untersuchten Patienten war am Ende der ersten Belastungsstufe mit 1 Watt/kg Körpergewicht eine höhere Herzfrequenz als bei den altersentsprechenden gesunden Kindern festzustellen. Von diesen 24 Patienten wurden 8 Kinder bestrahlt. Das entsprach 80% der im Bereich des Mediastinums bestrahlten Kinder.

Blutdruck und relative QT-Zeit:
Bei den beiden untersuchten Parametern konnte kein Einfluß der Mediastinalbestrahlung bei der statistischen Überprüfung der Befunde vermerkt werden.

Abbildung 4.5.1.:Pre ejection period (PEP),left ventricular ejection time (LVET) und PEP: LVET von bestrahlten und nicht bestrahlten Kindern in den Dosisgruppen I und II vor der Belastung

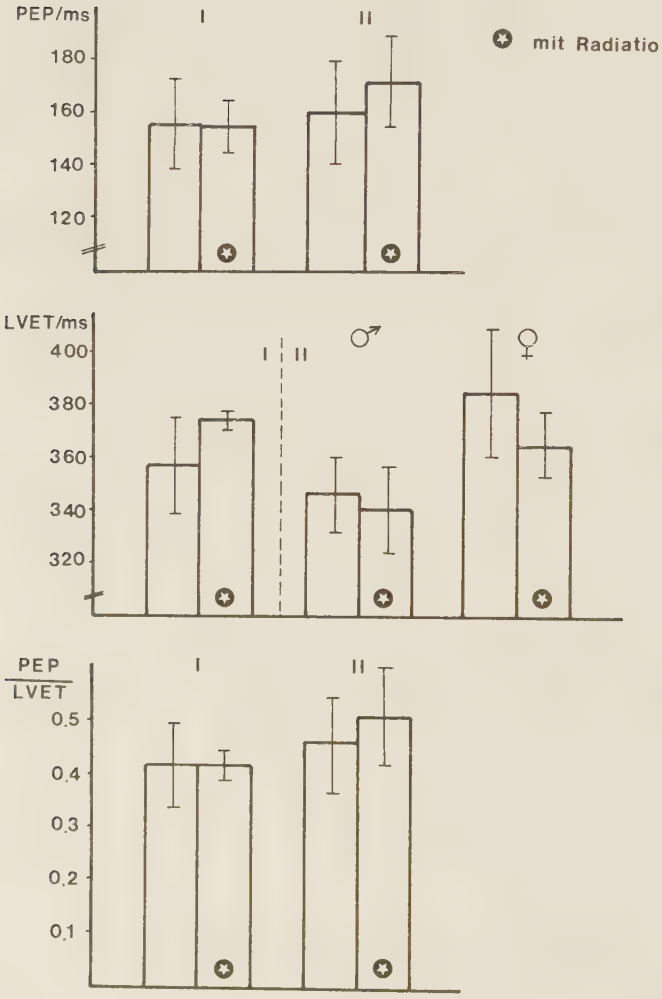
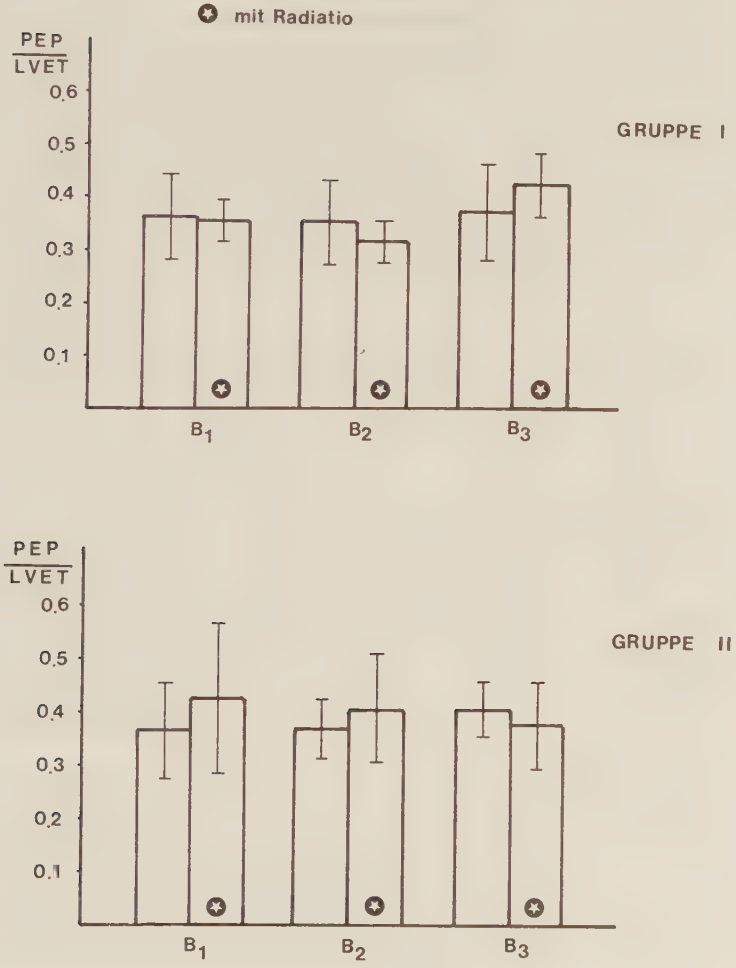


Abbildung 4.5.2.:Pre ejection period : left ventricular ejection time am Ende der Belastungsstufen bei bestrahlten und nicht bestrahlten Kindern in den Dosisgruppen I und II



5. Diskussion

Systolische Zeitintervalle:

Die systolischen Zeitintervalle wurden neben dem Elektrokardiogramm und der Röntgenthoraxaufnahme verwendet, um eine Adriamycin-bedingte Kardiomyopathie vorherzusagen (FRIEDMAN 1979, EWY 1978, HELLER 1976, MINOW 1978).

Bei den systolischen Zeitintervallen wurde gerne das Verhältnis von der systolischen pre ejection period (PEP) und der left ventricular ejection time (LVET) gebildet, da so keine Herzfrequenznormierung von LVET und PEP notwendig wurde und zudem das Verhältnis kaum altersabhängig war. Ein insuffizienter linker Ventrikel war gekennzeichnet durch eine Zunahme der PEP und einer Abnahme der LVET-Werte (GOTTDIENER 1978, WEISSLER 1968). Mit zunehmender Dysfunktion des Herzmuskels wurde der Quotient aus PEP : LVET größer.

Bei den untersuchten Patienten war schon bei kleinen Adriamycindosen von 1oo mg/m^2 Körperoberfläche eine deutliche Zunahme des Verhältnisses von PEP : LVET gegenüber den Normalwerten von CANTOR zu verzeichnen. Die Autoren HENDERSON (1978) und ULMER (1979) stellten bei ihren Untersuchungen eine Zunahme von PEP : LVET mit steigender Adriamycinmenge fest. HUTCHINSON (1978) bemerkte, ähnlich den eigenen Befunden, eine Zunahme von PEP : LVET bei den Adriamycin-behandelten Kindern gegenüber gesunden Kindern und zwar auch schon bei Adriamycingesamtdosen von 1oo mg/m^2 Körperoberfläche. Ebenfalls wurde von HUTCHINSON eine leichte Zunahme von PEP : LVET mit steigender Adriamycindosis festgestellt. Besonders bei einer Adriamycindosis von mehr als 2oo-3oo mg/m^2 Körperoberfläche stieg der Quotient merklich an.

Die alleinige Zunahme des Verhältnisses von PEP : LVET konnte keine schlüssige Aussage über die Schädigung des Herzmuskels durch Adriamycin zulassen. So hatten 28 der von HUTCHINSON untersuchten Kinder zeitweise ein Verhältnis von PEP : LVET von $\geq$ o.5o, aber nur 2 Kinder entwickelten eine kongestive Kardiomyopathie.
Andererseits berichtete MINOW (1975) über einen Patienten, der trotz normaler systolischer Zeitintervalle eine Kardiomyopathie entwickelt hatte.
Auch die Belastungsuntersuchung führte bei dieser Fragestellung nicht weiter. So stieg zwar das Verhältnis von PEP : LVET von niederen zu hohen Adriamycindosen an, ein statistisch erfaßbarer Unterschied war aber nicht gegeben.
Die gute Übereinstimmung beim Verhalten der linksventrikulären Austreibungszeit am Ende der Belastungsstufen zwischen gesunden und Adriamycin-behandelten Kindern mit 86% korrelierte mit dem klinischen Bild der untersuchten Patienten.

Nach den Vorstellungen von WEISSLER (1968) beschreiben die systolischen Zeitintervalle die kardiale Veränderung während der isovolumischen Systole und der linksventrikulären Austreibung. Die systolischen Zeitintervalle zeigen im Gegensatz zu echokardiographischen Messungen am Herzen nur indirekt die linksventrikuläre Verformung des Herzmuskels.

GOTTDIENER (1978) nannte mehrere Ursachen für eine Veränderung der systolischen Zeitintervalle bei deren Messung

- Die pre ejection period könnte sich verkürzen bei steigendem linksventrikulärem enddiastolischem Druck und bei sinkendem Aortendruck in der Diastole. Ein plötzlicher Anstieg des Blutdruckes und ein sinkender venöser Rückfluß zum Herzen könnte die Ursache für

eine Verlängerung der pre ejection period sein. Bei sinkendem venösem Rückfluß könnte sich gleichzeitig die linksventrikuläre Austreibungszeit verkürzen.

- Die pre-load und die after-load des Herzens könnten verändert sein durch eine Anämie, durch Transfusionen, bei Fieber, durch eine anderweitige Neoplasie oder durch die Therapie selbst und damit einen Einfluß auf die systolischen Zeitintervalle nehmen.

Es schien durch die Quotientenbildung der systolischen Zeitintervalle bei den impedanzplethysmographisch ermittelten Werten eine kritische Beurteilung von grenzwertigen Befunden bei den PEP : LVET -Werten angebracht. Eine Einzelinterpretation der Zeitintervalle war deshalb vorzuziehen. Bei den eigenen Untersuchungen unter Belastung wurde die linksventrikuläre Austreibungszeit verwendet, da hier Vergleichswerte von gesunden Kindern vorhanden waren.

Der erste Hinweis, daß die systolischen Zeitintervalle einen Anhalt für eine toxische Schädigung des Herzmuskels durch eine Adriamycinbehandlung sein könnten, stammte von RINEHART (1974), der ein Ansteigen des Verhältnisses von PEP : LVET bei 8 von 9 Patienten bemerkte, die eine Adriamycindosis von 310 bis 540 mg/m^2 Körperoberfläche erhalten hatten und dabei eine kongestive Kardiomyopathie entwickelten.
MINOW (1975) fand bei der Überprüfung der Befunde von RINEHART ebenfalls eine Erhöhung der systolischen Zeitintervalle, doch entwickelte nur ein Patient - das entsprach 1,8% der untersuchten Patienten - und nicht wie nach den Ergebnissen von RINEHART zu erwarten wäre, 89% der Patienten in diesem Dosisbereich eine Kardiomyopathie.
Die Untersuchungsbefunde von MINOW stimmten in etwa mit

den klinischen Beobachtungen in neuerer Zeit überein (HUTCHINSON 1978, HENDERSON 1978).

Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen:

Das Elektrokardiogramm wurde seit den Beobachtungen von GOTTLIEB (1973) in der Therapiekontrolle bei einer Adriamycin-behandlung verwendet.
Vor oder bei der Beeinträchtigung der Hämodynamik des Herzens wurden im Elektrokardiogramm Veränderungen beobachtet (GILLADOGA 1975, LÖSER 1977, PRAGA 1979).
Als typische Veränderungen im EKG galten: Hypovoltage, T-Abflachung, Rhythmusstörungen, Brady- und Tachykardie.
Diese Veränderungen im EKG waren unspezifisch, jedoch bei der Spätmanifestation einer Herzmuskelschädigung durch Adriamycin gehäuft zu beobachten. Davon abzugrenzen waren die Veränderungen im Elektrokardiogramm unter der Behandlung, die auf einer akuten Schädigung des Herzens beruhten. Dazu gehörten ST-T-Veränderungen, vorzeitige Vorhof- und Kammererregung, Vorhofflatten- und flimmern (CORTES 1975). Von den 36 untersuchten Kindern zeigten nur 2 Kinder bemerkenswerte Veränderungen im Elektrokardiogramm. Dieses Verhältnis entsprach noch am ehesten den Angaben von PRAGA (1979).

Bei den eigenen Untersuchungen stieg die Herzfrequenz der behandelten Kinder über den altersentsprechenden Wert schon bei der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht an. Das Hervortreten der Dosisgruppe II war durch die Tatsache erklärbar, daß hier die Patienten mit einer Mediastinalbestrahlung zu 43% vertreten waren. Diese Patienten hatten eine erhöhte Herzfrequenz schon bei der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht.
Der Patient mit Auffälligkeiten der Herzfrequenz unter Ruhebedingungen wurde mit 2o Gy im Bereich des Mediastinums bestrahlt.

Das ungewöhnliche Verhalten der Herzfrequenz der untersuchten Kinder unter der Belastung war deshalb als Kompensationsmechanismus, der unter der Belastung auftretenden mechanischen Insuffiziens des Myokards zu sehen.
Die klinischen Beobachtungen von GERBER (1975), PROUT (1977) und von PRAGA (1979) schienen sich zu bestätigen, daß eine Kombinationsbehandlung von Adriamycin und einer Mediastinalbestrahlung sich in ihren gegenseitigen myokardschädigenden Wirkungen verstärken.

Blutdruck:

Die einzige Untersuchung über den Zusammenhang von einer Adriamycin-behandlung und dem Blutdruckverhalten stammte von PRAGA (1979) an einem umfangreichen Patientenkollektiv. In dieser Untersuchung wurde kein Einfluß auf den Blutdruck durch die Gabe von Adriamycin festgestellt.
Das Blutdruckverhalten unter einer Ergometerbelastung bei Adriamycin-behandelten Kindern wurde bisher nicht untersucht. Mit den erhaltenen Untersuchungsergebnissen konnte keine eindeutige Beziehung zwischen der Adriamycinbehandlung und dem Blutdruckverhalten der behandelten Kinder hergestellt werden.
Bei den Patienten mit auffälligem Blutdruck/Herzfrequenzverhalten unter der Belastung waren auch bei den übrigen Untersuchungsabschnitten auffällige Befunde zu erheben. Schon zum Beginn der Untersuchungen war abzuschätzen, daß der Blutdruck von seiner vielfältigen Beeinflußbarkeit her sicher kein empfindlicher Indikator für eine akute oder chronische Adriamycinschädigung darstellen würde. Doch sollte der Blutdruck wegen seiner einfachen Meßbarkeit mit berücksichtigt werden.

Relative QT-Zeit:

Schon vor der klinischen Anwendung in der Phase II der Adriamycinerprobung wurde im Tierexperiment die herzschädigende Wirkung von Adriamycin untersucht. HERMAN hatte 1971 einen Aglykon-Metaboliten von Adriamycin für die toxische Komponente angesehen.
Nach dem Auftreten von kongestiven Kardiomyopathien bei der Behandlung von Neoplasien mit Adriamycin wurde die Suche nach dem pathophysiologischen Mechanismus intensiviert. Eine eindeutige Ursache für die Entwicklung einer Kardiomyopathie wurde jedoch bis heute nicht gefunden.
Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten eine Rarefizierung der Muskelfibrillen mit scholligem Zerfall in den Herzmuskelzellen und eine ausgedehnte Schädigung der energieliefernden subzellulären Bauelemente (BENJAMIN 1978, BILLINGHAM 1978).
Zwei mögliche Ursachen für die gestörte Funktion der Muskelfibrillen wurden diskutiert:
- die direkte Schädigung der Funktionselemente der Herzmuskelzelle durch Adriamycin
- die Störung des Energiestoffwechsels in der Zelle durch das Anthracyclinantibiotikum.

Da zur Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichtes Energie benötigt wird, sollte sich eine Beeinträchtigung des Stoffwechsels durch Adriamycin in einer Balanceverschiebung der Elektrolytkonzentration in der Zelle ausdrücken.
Dabei durfte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, daß eine Strukturschädigung der Mitochondrien und des Endoplasmatischen Retikulums ebenfalls zu einer Elektrolytverschiebung führen konnten. OLSON (1974) hatte jedoch bei seinen Untersuchungen an Kaninchenherzen nach Adriamycingabe eine erhöhte Kalziumkonzentration festgestellt, ohne daß eine strukturelle

Veränderung elektronenmikroskopisch aufzudecken war. Erste Untersuchungen über die Änderung des Elektrolytstoffwechsels unter Adriamycingabe stammten von JAENKE (1974). 1976 berichtete der gleiche Autor über weitere Untersuchungen in dieser Richtung. Auch in diesen tierexperimentell ermittelten Befunden stand ein deutlicher intrazellulärer Anstieg von Kalzium zusammen mit einer Zunahme von intrazellulärem Natrium im Vordergrund.

HERMAN (1971) sah die Schädigung durch Adriamycin in einer Alteration des koronaren Blutflusses. BUJA (1974) vermutete den Angriffspunkt von Adriamycin bei einer direkten Beeinträchtigung der DNA-Funktion. Er beschrieb den Ersatz von funktionsgerechtem Chromatin durch elektronendichte Faserstrukturen.

DOROSHOW (1979) faßte in seiner Übersicht die Ergebnisse der verschiedenen tierexperimentellen Modelle zur Erklärung der Adriamycintoxizität zusammen. Es wurde deutlich, daß Adriamycin sehr komplex in seinen Aktionen war. Dazu gehörten eine direkte Wirkung auf die DNA, die Bindung an Cardiolipin, die Chelatbildung mit wichtigen Metallionen, die Inhibierung Ubiquinon-abhängiger Enzyme und die Hemmung der Methämoglobinreduktase im Herzen. Auch DOROSHOW hob in seinen Ausführungen die Änderung des Kalziumflusses hervor, die im Tiermodell grob mit der pathologischen Schädigung einherging. Die Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration war in der akuten Phase der Schädigung und bei langfristiger Adriamycingabe zu finden.

Entscheidenden Anstoß, sich mit dem Kalziumstoffwechsel bei der Adriamycin-behandlung auseinanderzusetzen, erfolgte durch die experimentellen Arbeiten von ANGHILERI (1977) und von BÜHNER (1980). In den Arbeiten wurde der Kalziumtransport an einem Zwei-Phasen-Modell und das

Kontraktionsverhalten bei Herzmuskelzellkulturen, in Abhängigkeit von der Kalziumkonzentration, bedingt durch unterschiedliche Adriamycindosen, untersucht.

Weiterführende Untersuchungen beim Menschen bezüglich des Elektrolythaushaltes in den Herzmuskelzellen bei der Adriamycinbehandlung standen aus.

Durch die Belastungsuntersuchung wurde der Wechsel zwischen erhöhtem Belastungsstoffwechsel und den Regeneratiosvorgängen ausgenützt, um Einsicht in das Elektrolytverhalten der Herzmuskelzellen unter der Adriamycinbehandlung zu gewinnen.

Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, daß sich die toxische Wirkung von Adriamycin am Arbeitsmyokard und am Reizleitungssystem auswirkt. Durch die Betrachtung der QT-Zeit des abgeleiteten Elektrokardiogramms konnte auf den momentanen Zustand des Kalziumhaushaltes rückgeschlossen werden.

Die QT-Zeit ist abhängig vom Verhältnis der intra- und extrazellulären Kalziumkonzentration. So findet man bei Hypokalzämie eine verlängerte QT-Zeit.Der Quotient von intra- zu extrazellulärem Kalzium verändert sich in der gleichen Weise, wenn bei Normokalzämie die intrazelluläre Kalziumkonzentration zunimmt.

Die relative QT-Zeit lag in Ruhe bei den drei Untersuchungsgruppen über 100%, wobei besonders in der Gruppe III grenzwertige Befunde zum oberen Normbereich nach den Werten von LEPESCHKIN zu verzeichnen waren.
Es war zu vermuten, daß durch die Adriamycin-behandlung ein anhaltender Einfluß auf den Elektrolythaushalt der Herzmuskelzellen ausgeübt wurde. Auch GILLADOGA (1975) fand eine verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm von Adriamycin-behandelten Kindern.
Unter der Belastung stieg die relative QT-Zeit sprunghaft an.

Hier war auch an einen Mechanismus ähnlich der "energetisch-dynamischen Herzinsuffiziens" nach HEGGLIN zu denken, als Ausdruck einer hypodynamischen Herzinsuffiziens unter Belastungsbedingungen.
Auffallend war jedoch, daß der größte Anstieg der QT-Zeit bei der Belastungsstufe mit 1 Watt/kg Körpergewicht auftrat und zudem gleich zu Beginn der Untersuchung. Die ausgeprägte Erhöhung der relativen QT-Zeit traf auch für die Anfangszeit der höheren Belastungsstufen zu.
Der Rückgang der QT-Zeit im Verlauf der einzelnen Belastungsstufen und im ganzen Versuchsablauf ließ einen Anpassungmechanismus vermuten, der aber durch die vorliegenden Befunde nicht geklärt werden konnte.

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse konnte ein Einfluß von Adriamycin auf den Elektrolythaushalt der Herzmuskelzellen angenommen werden.
Weitere Untersuchungen der pathophysiologischen Mechanismen in dieser Richtung sind sicher gerechtfertigt.

Bestrahlte Patienten:

Übereinstimmend mit den eigenen Befunden hatte MASON (1978) eine angedeutete Zunahme des Quotienten von der pre ejection period zu der left ventricular ejection time bei bestrahlten Kindern im Vergleich mit nicht bestrahlten Kindern gefunden. Eine statistisch eindeutige Zunahme von PEP : LVET war bei den von MASON untersuchten Kindern nicht gegeben. HUTCHINSON (1978) untersuchte die Zeitintervalle von bestrahlten und nicht bestrahlten Kindern. Er fand eine Zunahme von PEP : LVET bei bestrahlten Kindern, die eine Adriamycingesamtdosis von $\leq$ 25o mg/m^2 Körperoberfläche erhalten hatten. Diese Werte entsprachen denen der nicht bestrahlten Patienten

mit einer Adriamycindosis von $\geq$ 25o mg/m^2 Körperoberfläche.

Im eigenen Patientengut war ein derartiger Unterschied nicht festzustellen.

ULMER (1979) fand eine eindeutige Zunahme der pre ejection period mit steigender Adriamycingesamtdosis, wenn Kinder im Rahmen der Therapie bestrahlt wurden. So erhöhte sich die pre ejection period gegenüber dem Ausgangswert vor der Bestrahlung, bei einer Adriamycingesamtdosis von 4oo mg/m^2 Körperoberfläche, bei den bestrahlten Patienten um 6o $\pm$ 41% und bei den nicht bestrahlten Patienten um 26 $\pm$ 37%. Dieser Unterschied war mit p = o.o5 signifikant. Bei den eigenen Patienten konnte im entsprechenden Dosisbereich III bei diesem Signifikanzniveau kein Unterschied gefunden werden, doch war bei den untersuchten Patienten, wie bei ULMER, eine Zunahme der pre ejection period bei den bestrahlten Kindern mit höherer Adriamycingesamtdosis festzustellen.

Bei der Belastungsuntersuchung war am Ende aller Belastungsstufen kein Unterschied der systolischen Zeitintervalle zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Kindern vorhanden. Eine Ergometerbelastung schien zur Bestimmung eines erhöhten Risikos bei der Adriamycinbehandlung in Kombination mit einer Mediastinalbestrahlung nicht hilfreich zu sein.

Die übrigen untersuchten Parameter wiesen ebenfalls keine statistisch erfaßbaren Unterschiede zwischen den bestrahlten und den nicht bestrahlten Patienten auf. Lediglich das Verhalten der Herzfrequenz zeigte bei 8o% der bestrahlten Patienten eine erhöhte Herzfrequenz bei einer Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht, gegenüber 53% der nicht bestrahlten Patienten.

Die kardiotoxische Wirkung von den in den Therapieprotokollen verwendeten Zytostatika und deren Wechselwirkung mit Adriamycin:

Über die Kardiotoxizität von Cyclophosphamid berichtete 1972 BUCKNER. Die toxischen Erscheinungen traten allerdings erst bei sehr hohen Cyclophosphamiddosen auf (24o mg/kg Körpergewicht beim Erwachsenen). Die Gesamtdosis an Cyclophosphamid betrug bei den untersuchten Kindern nur ein Teil der von BUCKNER angegebenen toxischen Menge. Auf die Wechselwirkung von Adriamycin mit Cyclophosphamid machte 1975 MINOW aufmerksam. KUSHNER beschrieb im gleichen Jahr einen Fall, bei dem die Zytostatika Actinomycin D und Mitramycin das Entstehen einer kongestiven Kardiomyopathie durch Adriamycin unterstützt haben sollen. Als weitere kardiotoxische Substanzen galten nach GHIONE 5-Fluoruracil und Methotrexat.
Bei den klinischen Untersuchungen von PRAGA (1979) an 1273 Patienten wurde eine signifikante Häufung der toxischen Wirkung von Adriamycin festgestellt, wenn
- Vincristin vor oder mit Adriamycin gegeben wurde,
- Bleomycin vor der Adriamycingabe verabreicht wurde.

Bei den untersuchten Patienten wurden folgende Therapieprotokolle verwendet:

HD-78	SCHELLONG (1979)
Protokoll nach Pinkel	PINKEL (1971)
Münchner Protokoll	HAAS (1978)
Riehm-Protokoll	RIEHM (1977)
GPO WTS 8o/81	OEHME (1981)
Neuroblastomprotokoll GPO II	OEHME (1981)
GPO EWING-Sarkomstudie CESS 81	JÜRGENS (1981)
Rosen-Therapieprotokolle	ROSEN (1978)
AML-Studie BFM 78	SCHEER (1979)
Schema nach de Vita	de VITA (197o)

Von den untersuchten Patienten hatten alle Vincristin erhalten. Actinomycin D, Bleomycin, Cyclophosphamid und Methotrexat wurden entsprechend dem benutzten Therapieprotokoll angewendet.

Die Anzahl der untersuchten Patienten war zu klein, um die Wechselwirkung von Adriamycin mit weiteren in der zytostatischen Therapie verwendeten Medikamenten untersuchen zu können.

6. Zusammenfassung

Von 36 Kindern, die unter einer Adriamycin enthaltenden zytostatischen Therapie standen, wurden Blutdruck, Elektrokardiogramm und Impedanzkardiogramm in Ruhe und unter Fahrradergometerbelastung ausgewertet.
Es wurden folgende Parameter untersucht: Systolische Zeitintervalle, Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen, relative QT-Zeit und der Blutdruck. Patienten mit einer zusätzlichen Mediastinalbestrahlung wurden gesondert betrachtet.

Die systolischen Zeitintervalle zeigten in Ruhe deutliche Abweichungen vom Normalbereich. Die pre ejection period lag bei 94% der untersuchten Patienten über den Normalwerten. Bei der left ventricular ejection time fanden sich bei 81% der Patienten Werte außerhalb des Standardbereichs. Das Verhältnis von pre ejection period zu left ventricular ejection time war in allen Dosisgruppen deutlich über den Standardbereich erhöht. Unter der Belastung blieb der Quotient aus den beiden Zeitintervallen außerhalb des Normbereichs. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosisgruppen war nicht gegeben. Bei der Gegenüberstellung mit dem altersentsprechenden Vergleichskollektiv zeigten 86% der Patienten ein fast identisches Verhalten der left ventricular ejection time wie die gesunden Kinder.

Nur ein Patient hatte vor der Belastungsuntersuchung vereinzelte ventriculäre Extrasystolen. Unter der Belastung trat bei ihm in der höchsten Belastungsstufe (3 Watt/kg Körpergewicht) eine ventrikuläre Extrasystole auf. Gehäuft hingegen waren die Extrasystolen in den Entspannungsphasen zu finden. Bei den übrigen Patienten waren unter Belastungsbedingungen keine Herzrhythmusstörungen aufgetreten. Die Herz-

frequenz lag bei 6 Kindern nach der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht über 2o% der des altersentsprechenden Vergleichskollektivs. Ein Patient hatte schon in Ruhe vor der Belastungsuntersuchung eine anhaltende Sinustachykardie.

64% der auswertbaren Patienten zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Herzfrequenz unter der Belastung. Von 22 untersuchten Patienten hatten 18% ein fast identisches Blutdruck/Herzfrequenzverhalten wie die gesunden Vergleichskinder.

Die relative QT-Zeit stieg in Ruhe mit zunehmender kumulativer Gesamtmenge an Adriamycin an. Außerhalb des Normalbereichs lagen in der Dosisgruppe I 21% der Patienten. In der Dosisgruppe II waren es 25% und in der Gruppe III waren es 5o% der Patienten mit erhöhten Werten der relativen QT-Zeit. Ein eindeutig linearer Zusammenhang war jedoch nicht feststellbar. Die maximale Zunahme der QT-Zeit war in der Anfangsphase der jeweiligen Belastungsstufen zu finden. Die größte Abweichung der relativen QT-Zeit von 1oo% fand sich bei der Belastung mit 1 Watt/kg Körpergewicht. Die Zunahme der QT-Zeit unter der Belastung war abhängig von der erhaltenen Adriamycindosis.

Bei dem Vergleich von bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten war kein signifikanter Unterschied in den untersuchten Parametern zu finden. Es zeigten sich jedoch tendenzielle Auswirkungen einer Strahlentherapie auf die systolischen Zeitintervalle.

7.Literaturverzeichnis

ANGHILERI L.J.
Ca^{++}-Transport Inhibition by the Antitumor Agents Adriamycin and Daunomycin
Arzneimittelforschung 27,1177 1977

BENJAMIN R.S.,MASON J.,BILLINGHAM M.
Cardiac Toxicity of Adriamycin-DNA Complex and Rubidazone:Evaluation by Electrocardiogram and Endomyocardial Biopsy
Cancer Treat Rep.Vol.62,No.6,935 1978

BILLINGHAM M.,MASON J.W.,BRISTOW M.,DANIELS J.
Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes
Cancer Treat Rep.Vol. 62,No.6,865 1978

BUCKNER C.D.,RUDOLPH R.,FEFER A.
High-dose Cyclophosphamide Therapy for malignant Disease
Cancer 29,357 1972

BÜHNER R.,BIEDERT S.,MIURA D.
Erhöhung des frei-ionisierten zytoplasmatischen Calciums als Ursache der Adriamycin-Kardiomyopathie
Klin.Wochenschrift 58,747 198o

BÜHNER R.,GOTTSCHALK R.
Neuere Methoden in der Früherkennung einer Adriamycin induzierten Kardiomyopathie
Onkologie 1,258 1978

BÜHNER R.,HEINRICHS J.,GOTTSCHALK R.
Charakterisierung und Vergleich der klinischen und morphologischen Veränderungen bei der Adriamycin-Kardiomyopathie
Onkologie 2,24 1979

BÜHNER R.
Experimentelle Untersuchungen zur Klärung der Pathogenese der durch Adriamycin induzierten Kardiomyopathie
Arzneimittelforschung 3o,1o65 198o

BUJA L.,FERRANS V.,RABSON A.
Unusual nuclear alterations
Lancet,4o2 1974

CANTOR A.,WANDERMAN K.,KAROLEVITCH T.
Systolic Time Intervals in Children:
Normal Standards for Clinical use
Circulation 58,1123 1978

CORTES E.,LUTMAN G.,WANKA J.,WANG.
Adriamycin(NSC-123 127) Cardiotoxicity:
A Clinicopathologic Correlation
Cancer Chemother.Rep.,3 vol.6,215 1975

DOROSHOW J.,LOCKER G.,MYERS C.
Experimental Animal Models of Adriamycin Cardiotoxicity
Cancer Treatment Rep.,63,855 1979

EWY G.,JONES S.,FRIEDMAN M.
Noninvasive Cardiac Evaluation of Patients Recieving Adriamycin
Cancer Treatment Rep.,62,915 1978

FRIEDMAN M.A.,BOZDECH M.,BILLINGHAM M.,RIDER A.
Doxorubicin Cardiotoxicity - Serial Endomyocardial Biopsies and Systolic Time Intervals
JAMA 24o,16o3 1978

FRIEDMAN M.J.,EWY G.,JONES S.,CRUZE D.
1-Year Folowup of Cardiac Status After Adriamycin Therapy
Cancer Treat.Rep.63,18o9 1979

GERBER M.,GILBERT E.,CHUNG K.
Adriamycin cardiotoxicity in a child with Wilms tumor
Journal of Pediatrics 87,629 1975

GHIONE M.
Cardiotoxic Effects of Antitumor Agents
Cancer Chemother.Pharmacol.1,25 1978

GILLADOGA A.,TAN C.,MURPHY M.,THALER H.
Echocardiographic assessment of ventricular function in children recieving Adriamycin or Daunorubicin
Pediatric Research 1o,453 1976

GILLADOGA A.,MANUEL C.,TAN C.,WOLLNER N.
Cardiotoxicity of Adriamycin (NSC-123127) in Children
Cancer Chemother.Rep.3 vol.6,2o9 1975

GOTTDIENER J.
Noninvasive Assessment of Cardiac Dysfunction in the Cancer Patient
Cancer Treat Rep. 62,949 1978

HAAS R.,NETZEL B.,JANKA G.,RODT H.,THIEL E.
Diagnostischer Einsatz spezifischer Antiseren bei der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter
Klin.Pädiat.191,446 1978

HEGGLIN R.
Die hypodyname (energetisch-dynamische) Herzinsuffiziens in der Klinik
Dtsch.Arch.klin.Med.2o8,34o 1963

HELLER R.,SANG OH K.,KAIZER H.,MUSIKABHUMMA A.
Radiologic Recognition of Adriamycin Cardiotoxicity
Pediat.Radiol.5,44 1976

HENDERSON I.,SLOSS L.,JAFFE N.,BLUM R.,FREI E.
Serial Studies of Cardiac Function in Patients Receiving Adriamycin
Cancer Treat.Rep.62,923 1978

HERMAN E.,MHATRE R.,LEE I.
A comparison of the cardiovascular actions of Daunomycin,Adriamycin and N-Acetyl-daunomycin in hamsters and monkeys
Pharmacology 6,23o 1971

HERRMANN R.
Die Adriamycin-Kardiomyopathie
Dtsch.med.Wschr.1o2,182o 1977

HUTCHINSON R.,BAILEY C.,WOOD D.,DONALDSON M.
Systolic Time Intervals in Monitoring for Anthracycline Cardiomyopathy in Pediatric Patients
Cancer Treat.Rep. 62,9o7 1978

JAENKE R.
An Anthracycline Antibiotic-Induced Cardiomyopathy in Rabbits
Lab.Invest.3o,292 1974

KUBICEK W.,KARNEGIS J.,PATTERSON R.,WITSOE D.
Development and Evalutions of an Impedance Cardiac Output System
Aerospace Medicine 12,12o3 1966

KUSHNER J.,HANSEN V.,HAMMAR S.
Cardiomyopathy after widely separated courses of Adriamycin exacerbated by Actinomycin-D and Mithramycin
Cancer 36,1577 1975

LEFRAK E.,PITHA J.,ROSENHEIM S.,GOTTLIEB J.
A clinicopathologic analysis of Adriamycin-Cardiotoxicity
Cancer 32,3o2 1973

LEPESCHKIN E.
Praktisches Hilfsbuch zur systematischen Analyse des Elektrokardiogramms
Wissenschaftliche Verlagsanstalt Stuttgart
1947

LÖSER H.,PFISTER S.,FISCHBACH H.,APITZ J.
Die kardiotoxische Wirkung des Zytostatikums Adriamycin
pädiat.prax.18,233 1977

MASON J.,BRISTOW M.,BILLINGHAM M.,DANIELS J.
Invasive and Noninvasive Methods of
Assessing Adriamycin Cardiotoxic Effects in
Man:Superiority of Histopathologic Assessment
Using Endomyocardial Biopsy
Cancer Treat.Rep.62,857 1978

MINOW R.,GOTTLIEB J.
Adriamycin Cardiotoxicity
Annals of Internal Medicine 82,855 1975

MINOW R.,BENJAMIN R.,GOTTLIEB J.
Adriamycin (NSC-123127) cardiomyopathy -An
overview with determination of risk factors
Cancer Chemother.Rep.3,195 1975

MINOW R.,BENJAMIN R.,LEE E.,GOTTLIEB J.
QRS voltage change with Adriamycin
administration
Cancer Treat.Rep.62,931 1978

O'BRYAN R.,LUCE J.,TALLEY R.,GOTTLIEB J.
BAKER L.,BONADONNA G.
Phase II Evaluation of Adriamycin in
Human Neoplasia
Cancer 32,1 1973

OEHME J.,GUTJAHR P.
Krebs bei Kindern und Jugendlichen
Deutscher Ärzteverlag,Köln 1981

OLSON H.,YOUNG D.,PRIEUR D.,Le ROY A.
Electrolyte and morpholgic alterations of
myocardium in Adriamycin treated rabbits
Am.J.Pathol.77,439 1974

PINKEL D. et al.
Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia
Cancer 27,247 1971

PRAGA C.,BERETTA G.,VIGO P.,LENAZ G.
Adriamycin Cardiotoxicity: A Survey of 1273 Patients
Cancer Treat.Rep.63,827 1979

PROUT M. et al.
Adriamycin Cardiotoxicity in Children
Cancer 39,62 1977

RIEHM H.,GADNER H.,WELTE K.
Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes-Erfahrungsbericht nach 6 Jahren
Klin.Pädiat.189,89 1977

RINEHART J.,LEWIS R.,BALZERZAK S.
Adriamycin Cardiotoxicity in man
Annals of Internal Medicine 81,475 1974

ROSEN G. et al.
Curability of Ewing's-Sarcoma and considerations for future therapeutic trials
Cancer 41,888 1978

SCHELLONG G.
Die kooperative Therapiestudie HD 78 für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen
Monatsschr.Kinderheilkunde 127,487 1979

STEIN E.,HANRATH P.,BLEIFELD W.
Anormes Kontraktions- und Füllungsverhalten des linken Ventrikels bei Tumorpatienten unter Adriamycin-Therapie
Dtsch. med. Wschr.1o3,14o8 1978

TAN C.,ETCUBANAS E.,WOLLNER N.,ROSEN G.,
GILLADOGA A.,SHOWEL J.,MURPHY M.L.
Adriamycin - an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases
Cancer 32,9 1973

ULMER H.,LUDWIG R.,GEIGER H.
Assessment of Adriamycin Cardiotoxicity in Children by Systolic Time Intervals
Eur.J.Pediatr.131,21 1979

VITA de V. et al.
Combinatin chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease
Annals of Internal Medicine 73,881 197o

WANG J. et al.
Therapeutic effects and toxicity of Adriamycin in patients with neoplastic disease
Cancer 28,837 1971

WEISSLER A.,HARRIS W.,SCOENFELD C.
Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man
Circulation 37,149 1968

LEBENSLAUF

Am 16.1o.1954 wurde ich, Philipp Huber; als Sohn des Philipp Huber sen. und der Katharina Huber geborene Stauffenberger in Undingen geboren.

Von 1961 bis 1969 besuchte ich die Grund- und Hauptschule in Undingen und Genkingen. Anschließend besuchte ich die einjährige Berufsfachschule für Elektrotechnik in Reutlingen, die mir die Berufsausbildung als Nachrichtenelektroniker ermöglichte. Nach dem Abschluß der Berufsausbildung 1973 besuchte ich die gewerblich- technische Berufsaufbauschule und ab 1974 das Technische Gymnasium in Reutlingen, wo ich am 8. Juni 1977 das Abitur ablegte. Nach der Ableistung des Zivildienstes am Kreiskrankenhaus Reutlingen wurde ich am 2o. März 1978 an der Universität Tübingen im Fach Medizin immatrikuliert.

Am 9. Mai 1984 legte ich mein medizinisches Staatsexamen an der Universität Tübingen ab.

Druck Köhler Tübingen